Aus der neurochirurgischen Universitätsklinik und Poliklinik

Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. K.-A. Bushe

THERAPIE DES TRAUMATISCHEN HIRNÖDEMS DURCH KALZIUMANTAGONISMUS UND ÄNDERUNG DER SAUERSTOFFDISSOZIATIONSKURVE. EINE TIEREXPERIMENTELLE STUDIE

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Ingrid Hocheder

aus Kochel am See

Würzburg, den 3. Juni 1982

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543522_0040

Aus der neurochirurgischen Universitätsklinik und Poliklinik

Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. K.-A. Bushe

THERAPIE DES TRAUMATISCHEN HIRNÖDEMS DURCH KALZIUMANTAGONISMUS UND ÄNDERUNG DER SAUERSTOFFDISSOZIATIONSKURVE. EINE TIEREXPERIMENTELLE STUDIE

Inaugural - Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Ingrid Hocheder

aus Kochel am See

Würzburg, den 3. Juni 1982

Referent:	Priv. Doz. Dr. med. M. R. Gaab
Korreferent:	Prof. Dr. med. H. G. Mertens
Dekan:	Prof. Dr. med. K.-A. Bushe

Tag der mündlichen Prüfung: 21.07.1982

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

MEINEN ELTERN

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG	1
1.1.	Definition und Bedeutung des Hirnödems	1
1.2.	Fragestellung	2
2.	VORBEMERKUNGEN ZUR PATHOPHYSIOLOGIE DES HIRNÖDEMS	3
2.1.	Einteilung des Hirnödems	3
2.1.1.	Vasogenes Ödem	3
2.1.2.	Zytotoxisches Ödem	4
2.2.	Pathophysiologie der Hirndurchblutung	4
2.2.1.	Autoregulation	4
2.2.2.	Hirndurchblutung beim traumatischen Hirnödem	5
2.3.	Auswirkung des Kältetraumas auf den Hirnkreislauf	5
3.	MATERIAL UND METHODEN	7
3.1.	Beschreibung der Therapieprinzipien	7
3.1.1.	Therapieprinzip 1: Nimodipine	7
3.1.2.	Therapieprinzip 2: Rattenblut mit IHP-Vesikel	9
3.2.	Versuchstiere	9
3.3.	Kältehirntrauma	11
3.4.	Beschreibung der Therapiegruppen	12
3.4.1.	Therapieprinzip 1: Nimodipine	12
3.4.1.1.	Kältehirntrauma mit einer Kühlzeit von 3,5 Minuten	12

3.4.1.2. Kältehirntrauma mit einer Kühlzeit von 4 Minuten 14
3.4.1.3. Zeitlicher Ablauf der Therapie 15
3.4.2. Therapieprinzip 2 15
3.5. Bestimmung des Wassergehaltes 16
3.6. Bestimmung des Elektrolytgehaltes 16
3.7. Berechnungen 16
3.8. Statistische Methoden 20

4. ERGEBNISSE

4.1. Ergebnisse der Versuchsgruppen mit Therapieprinzip 1 (Nimodipine, Cremophor, Traganth) 22
4.1.1. Letalität 22
4.1.2. Wasser- und Elektrolytgehaltsveränderungen bei Trauma-Intensität 3,5 Minuten 27
4.1.2.1. Normaltiere 30
4.1.2.2. Ödem ohne Therapie 30
4.1.2.3. Placebo 1 = Cremophor 30
4.1.2.4. Nimodipine 1 mg in Cremophor 31
4.1.2.5. Nimodipine 2 mg in Cremophor 32
4.1.2.6. Placebo 2 = Traganth-Suspension 36
4.1.2.7. Nimodipine 1 mg in Traganth-Suspension 36
4.1.3. Wasser- und Elektrolytgehaltsveränderungen bei einer Traumaintensität von 4 Minuten 40
4.1.3.1. Ödem ohne Therapie 40
4.1.3.2. Placebo 3 = Cremophor 10% 40

4.1.3.3.	Nimodipine 1 mg in Cremophor 10%	40
4.1.3.4.	Nimodipine 2 mg in Cremophor 10%	41
4.1.4.	Schwellung in % vom Gesamtgewicht, prozentualer Anteil des Wassergehaltes, prozentualer Anteil der Trockenmasse des Ödems	43
4.1.4.1.	Auswirkung der Therapie mit Nimodipine auf den prozentualen Anteil der Schwellung bei einer Traumastärke von 3,5 Minuten	44
4.1.4.2.	Auswirkungen der Therapie auf Zusammensetzung der Schwellung (Traumastärke 3,5 Minuten)	44
4.1.4.3.	Gruppenvergleich der einzelnen Therapiegruppen hinsichtlich der Zusammensetzung der Schwellung (Traumastärke 3,5 Minuten)	46
4.1.4.4.	Auswirkungen der Therapie mit Nimodipine auf den prozentualen Anteil der Schwellung bei einer Traumastärke von 4 Minuten	47
4.1.4.5.	Auswirkungen der Therapie auf die Zusammensetzung der Schwellung (Traumastärke 4 Minuten)	48
4.1.4.6.	Gruppenvergleich der einzelnen Therapiegruppen hinsichtlich der Zusammensetzung der Schwellung (Traumastärke 4 Minuten)	48

4.1.5.	Auswirkungen der Nimodipine-therapie auf den Anteil des zugeflossenen Wassers und der darin enthaltenen Elektrolyte	48
4.1.5.1.	Kältehirntrauma mit (3,5 Min.)	49
4.1.5.2.	Kältehirntrauma mit (4 Min.)	52
4.1.6.	Vergleich der unterschiedlichen Ödemstärken	53
4.1.7.	Korrelation zwischen Wasser- und Natriumgehalt nach Trauma	55
4.2.	Ergebnisse der Versuchsserie mit Therapieprinzip 2	57
4.2.1.	Wasser- und Elektrolytgehaltsveränderungen bei Therapie mit Rattenblut R(0) und R(IHP)	57
4.2.1.1.	Rattenblut ohne Vesikel R(0).	59
4.2.1.2.	Rattenblut mit IHP-Vesikel	59
4.2.2.	Schwellung in % vom Gesamtgewicht, prozentualer Anteil des Wassergehaltes, prozentualer Anteil der Trockenmasse des Ödems.	61
4.2.2.1.	Auswirkungen der Therapie mit R(0) und R(IHP) auf den prozentualen Anteil der Schwellung	61
4.2.2.2.	Zusammensetzung der Schwellung	62
4.2.2.3.	Gruppenvergleich der Zusammensetzung der Schwellung	62

4.2.3. Auswirkungen der Therapie mit R(O) und R(IHP) auf den prozentualen Anteil des zugeflossenen Wassers und der darin enthaltenen Elektrolyte 63

4.3. Korrelation von Natrium- und Wassergehalt mit dem Körpergewicht 64

5. DISKUSSION 65

5.1. Therapieprinzip 1 65

5.1.1. Letalität 65

5.1.2. Entwicklung eines Hirnödems 24 Stunden nach Kältetrauma 65

5.1.3. Untersuchung der Eigenwirkung der verschiedenen Placebolösungen auf die Wasser-Natrium- und Kaliumveränderungen beim traumatischen Hirnödem 66

5.1.4. Auswirkungen der Therapie mit Nimodipine 1 mg auf Wasser-Natrium- und Kaliumgehalt 67

5.1.5. Auswirkungen der Therapie mit Nimodipine 2 mg auf Wasser-Natrium- und Kaliumgehalt 67

5.1.6. Prozentualer Anteil der Schwellung vom Gesamtgewicht 68

5.1.7. Zusammensetzung der Schwellung 69

5.1.8. Prozentualer Anteil des zugeflossenen Wassers vom Gesamtwassergehalt 69

5.1.9. Korrelation zwischen Wasser- und Natriumgehalt der traumatisierten Hemisphäre 70

5.1.10. Wirkungsmechanismus von Nimodipine auf das traumatische Hirnödem 70

5.1.11. Vergleich der unterschiedlichen Ödemstärken 73

5.2. Therapieprinzip 2 73

5.2.1. Wasser- und Elektrolytgehaltsveränderungen bei Therapie mit R(O) und R(IHP) 73

5.2.2. Hirnödem und Sauerstoffverwertung 74

5.2.3. Prozentualer Anteil der Schwellung und Zusammensetzung der Schwellung 75

6. ZUSAMMENFASSUNG 77

7. LITERATUR I

1. EINLEITUNG

In den letzten Jahren hat sich die Vorstellung über die Entstehung des Hirnödems wesentlich geändert. Durch biochemische und elektronenmikroskopische Untersuchungen konnten zahlreiche pathophysiologische und klinische Unterschiede aufgeklärt werden: Das Hirnödem kann demnach nicht mehr als eine pathologische oder klinische Einheit betrachtet werden.

1.1. Definition und Bedeutung des Hirnödems

Hirnödem ist definiert als Wassergehaltszunahme im Hirngewebe. Es muß daher von der Hirnschwellung durch Zunahme des Blutvolumens unterschieden werden (17,27,36,47).

Durch die Wasseraufnahme nimmt das Gehirn an Volumen zu. Diese Volumenzunahme des Gehirns, welches selbst nahezu inkompressibel ist, wird durch die knöcherne Schädelkapsel einerseits und durch die Kammerung des Schädelinnenraumes durch Falx und Tentorium andererseits rasch begrenzt. Da nur eine geringfügige Raumreserve (ca. 10%) zur Verfügung steht, kommt es bald zu einer Erschöpfung der Kompensationsmöglichkeiten mit der Folge einer exponentiellen Schädelinnendrucksteigerung. Einklemmungserscheinungen am Tentorium/Foramen occipitale magnum (gerichteter Hirndruck) oder eine kritische Abnahme der Hirndurchblutung durch den hohen Schädelinnendruck (allgemeine Druckwirkung) führen schließlich zur irreversiblen Hirnnekrose.

Kritische Hirndrucksteigerungen werden am häufigsten beim vasogenen, besonders traumatischen Ödem beobachtet, bei welchem die größte Zunahme des Gehirnvolumens vorkommt (9,17,47,63).

Bei Erkrankungen, welche primär das Zentralnervensystem betreffen, ist die Entwicklung eines Hirnödems die Regel. Da das Gehirn auf jede Noxe mit der Ausbildung eines Ödems reagieren kann, kommt es auch bei zahlreichen Erkrankungen anderer Organsysteme sekundär zu einer zerebralen Ödembildung, welche häufig die weitere Prognose bestimmt (17,27,43,69).

1.2. Fragestellung

Das traumatische Hirnödem führt zur Störung der Bluthirnschranke, zur Volumenzunahme des Gehirns und zur Störung der Durchblutung, der Sauerstoffversorgung und des Stoffwechsels. Dementsprechend sollte die Therapie vor allem auf die Behebung der oben genannten Störungen ausgerichtet sein (14).

In der vorliegenden Arbeit soll die Wirkung einer Verbesserung der Hirndurchblutung und Sauerstoffversorgung auf das traumatische Hirnödem anhand zweier unterschiedlicher Therapieprinzipien untersucht werden:

1. Nimodipine als zerebrales Vasodilatans durch Kalziumantagonismus

2. Rattenblut mit IHP-Vesikel zur Verbesserung der Sauerstoffversorgung im Gewebe

2. VORBEMERKUNGEN ZUR PATHOPHYSIOLOGIE DES HIRNÖDEMS

Ein gemeinsames Prinzip läßt sich für die Genese des Hirnödems nicht aufstellen. Vielmehr muß das Ödem der grauen Substanz aufgrund seiner Lokalisation und Entstehung von dem Ödem der weißen Substanz unterschieden werden.

2.1. Einteilung des Hirnödems

Meist wird das Hirnödem nach KLATZO (1967) in zwei Hauptgruppen eingeteilt: Vasogenes und zytotoxisches Ödem. Die vasogene Störung beruht auf einer primären Beeinträchtigung der Bluthirnschranke, die zytotoxische zuerst auf der Schädigung der Zellmembran. Ein dritte Gruppe, das interstitielle Ödem, wurde von FISHMAN (17) als Zunahme des Flüssigkeitsgehaltes im periventrikulären Extrazellulärraum, bedingt durch einen nicht kommunizierenden Hydrocephalus beschrieben.

2.1.1. Vasogenes Ödem

Das primär vasogene Ödem, die häufigste Form des Hirnödems tritt klinisch bei Hirntumoren, Abszessen, der Hämorrhagie und nach Hirntrauma auf. Die weiße Substanz ist beim vasogenen Ödem besonders betroffen, vielleicht wegen spärlicher Kapillardichte und geringerem Blutfluß.
Das vasogene Ödem resultiert aus einer Zunahme der Permeabilität der Endothelzellen der Hirnkapillaren. Dabei nimmt das extrazelluläre Flüssigkeitsvolumen durch die Ödemflüssigkeit zu. Der Mechanismus der Erhöhung der Permeabilität der Gehirnkapillaren im Falle des vaskulären Ödems ist heute überwiegend aufgeklärt. Man nimmt an, daß es sich dabei um einen transzellulären, teils pinozytotischen Vesikeltransport handelt (4,17,27,40,43, 44,53).

2.1.2. Zytotoxisches Ödem

Beim zytotoxischen Ödem schwellen primär die Zellen des Gehirns (Neuron, Glia, Endothelzellen) selbst, was zu einer begleitenden Reduktion des extrazellulären Raumes führt. Dieses intrazelluläre Ödem beruht primär nicht auf Veränderungen der Gefäßpermeabilität und betrifft vorwiegend die graue Hirnsubstanz.

Aufgrund des Ausfalls der ATP-abhängigen Natriumpumpe akkumuliert Natrium in den Zellen und Wasser folgt osmotisch nach. Charakteristisch ist also eine Zunahme des intrazellulären Wasser- und Natriumgehaltes. Die steigende intrazelluläre Osmolalität ist für komplexe Veränderungen des Hirnstoffwechsels verantwortlich. Wenn dabei auch die Endothelzellen betroffen sind, wird das Kapillarlumen verlegt und der arterielle Widerstand gesteigert, so daß die Perfusion abnimmt: "No reflow phenomen", dessen Bedeutung für die Klinik noch unklar ist (4,17,27,39,40,43,53).

2.2. Pathophysiologie der Hirndurchblutung

2.2.1. Autoregulation

Die Hirndurchblutung ist eine relativ konstante Größe. Sie wird nach dem Ohmschen Gesetz durch den Quotienten aus effektivem Blutdruck (zerebraler Perfusionsdruck CPP) und dem zerebralen Gefäßwiderstand (R) bestimmt. Bei einem arteriellen Mitteldruck (aP) zwischen 70 und 160 mmHg bleibt die Hirndurchblutung unter Normalbedingungen konstant. Dieses Verhalten bezeichnet man als Autoregulation. Neben dem effektiven Blutdruck spielt der zerebrale Gefäßwiderstand eine entscheidende Rolle für die Hirndurchblutung. Ein exzessiver Blutdruckanstieg oder -abfall kann zum Zusammenbruch der Autoregulation führen. Jede Veränderung des

Systemblutdruckes wird dann von einer passiven Änderung des zerebralen Blutflusses gefolgt. Zunächst lokale Veränderungen können sich über das ganze Gehirn ausbreiten (9,58,69,63).

2.2.2. Hirndurchblutung beim traumatischen Hirnödem

Beim traumatischen Hirnödem kommt es häufig zum Anstieg des intrakraniellen Druckes (ICP) und dadurch zur Verminderung der Hirndurchblutung, da es mit dem Ansteigen des Schädelinnendruckes zu einer Abnahme des zerebralen Perfusionsdruckes (aP-ICP) und damit der Differenz zwischen dem arteriellen und venösen Blutdruck kommt. Es entwickelt sich eine Zirkulationsverlangsamung, eine Verlängerung der Hirndurchströmungszeit und eine Verringerung des Sauerstoffangebotes. Kommt es zum Überschreiten einer kritischen Grenze, entsteht eine Hypoxidose des Hirngewebes, die dann zu erheblichen Störungen der Hirnfunktion führt. Die Hypoxidose ihrerseits bedingt wiederum eine Zunahme des Hirnödems. Es kommt zum erneuten Ansteigen des intrakraniellen Druckes im circulus vitiosus: Reduktion des zerebralen Blutflusses - Hypoxie - Azidose - perifokale Hyperämie - Hirnödem - zunehmender intrakranieller Druck - weitere Reduktion des zerebralen Blutflusses (9,39,58,63,69).

2.3. Auswirkungen des Kältetraumas auf das Hirnkreislaufsystem

Das Kältehirntrauma wurde von KLATZO als ein standardisierbares experimentelles Trauma beschrieben. Das Hirnödem entsteht hier ebenfalls durch eine erhöhte Gefäßpermeabilität. Es gilt als dem klinischen vasogenen Ödem nach Trauma vergleichbar (17,42). Es wird von starken Veränderungen im Hirnkreislaufsystem begleitet: Durch die Kühlung entstehen zunächst Blutstase und Zerstörung der Membranen. Nachdem das Gewebe wieder normale Temperatur erreicht, tritt eine

starke Hyperämie auf (39). Zur Überprüfung zahlreicher Fragen zur Dynamik des Hirnödems sowie therapeutischer Möglichkeiten erweist sich das Kältehirntrauma als Modell besonders geeignet: Es ist ausreichend reproduzierbar und kann somit statistisch ausgewertet werden.

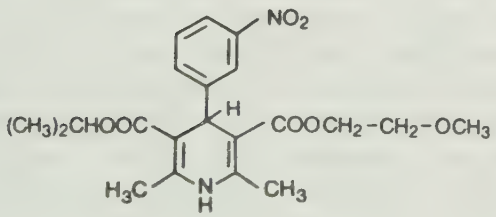
3. MATERIAL UND METHODE

3.1. Beschreibung der Therapieprinzipien

3.1.1. Therapieprinzip 1: Nimodipine

3.1.1.1. Charakterisierung des Medikamentes Nimodipine

Nimodipine wurde von der Firma Bayer als zerebrales Vasodilatans entwickelt.
Molekulargewicht: 418,5
Summenformel: C21 H26 N2 O7
Strukturformel:



BAY e 9736, Nimodipin

Wissenschaftlicher Name: 1,4 Dihydro-2,6 Dimethyl-4-(3-Nitrophenyl) -3,5-Pyridindicarbonsäure-Isopropyl-(2-Methoxyäthyl)-ester.

Nimodipine ist in Wasser praktisch unlöslich. Zur Applikation wurde von der Firma Bayer das Lösungsmittel Cremophor empfohlen. Nimodipine ist thermostabil, erweist sich aber als lichtempfindlich.

Akute Toxizität: Die Prüfung der akuten oralen und intravenösen Toxizität bei Ratten ergab: LD 50 per os: 6599 mg/kg Körpergewicht, LD 50 intravenös: 16 mg/kg Körpergewicht (57).

3.1.1.2. Einfluß von Nimodipine auf die Hirndurchblutung

In den Vorversuchen der Firma Bayer erwies sich Nimodipine als Vasodilatans mit prädilektiver zerebraler Wirkung. Die periphere Durchblutung (A. femoralis) wurde wesentlich geringer erhöht als die zerebrale (57). Der Strömungswiderstand verringerte sich sowohl im Versorgungsgebiet der A. carotis interna als auch in dem der A. femoralis dosisabhängig (57). Der zerebrale Widerstand erniedrigte sich nach Nimodipine jedoch wesentlich deutlicher. Diese zerebraldilatierende Eigenschaft wurde von der Firma Bayer auch bei der Ratte nachgewiesen. Die Regressionsgerade für die zerebraldilatierende Effektivität verlief erheblich steiler als die für die periphere Gefäßerweiterung (57).

3.1.1.3. Wirkungsmechanismus von Nimodipine

Als Mechanismus der zerebralen antiischämischen Wirkung wird diskutiert: Nimodipine hemmt als Kalziumantagonist in vitro die durch Kalzium-Ione induzierte Kontraktion der isolierten A. basilaris und der isolierten Aorta. Die durch Noradrenalin induzierte Kontraktion wird nicht beeinflußt. Nimodipine hemmt nicht die Rinder-Carboanhydrase in vitro. Die Beteiligung der Carboanhydrase-Hemmung an der zerebralvasodilatierenden Wirkung ist mit großer Wahr-

scheinlichkeit auszuschließen. Die Wirkung von Nimodipine beruht also auf der Hemmung der physiologischen Koppelung von Ca-Einstrom/mechanische Koppelung bei K-Depolarisation und ist somit unabhängig von den (spezifischen) Membransystemen (57).

3.1.2. Therapieprinzip 2: Rattenblut mit IHP-Vesikel

Unter physiologischen Bedingungen werden nur ca. 25% des oxygenierten Hb desoxygeniert und ca. 75% mit dem venösen Blut wieder in die Lunge zurücktransportiert. Die Hauptfraktion des Sauerstoffes bleibt an Hämoglobin gebunden. Zur Verbesserung der Sauerstoffabgabefähigkeit entwickelte GERSONDE (24) ein Verfahren, mit welchem den roten Blutzellen Inositolhexaphosphat (IHP) inkorporiert werden konnte. Dabei wird IHP fest an Hämoglobin gebunden und bewirkt eine Rechtsverschiebung der Sauerstoffbindungskurve. Die Sauerstoffabgabefähigkeit der Erythrozyten wird dadurch auf 270% des normalen Wertes erhöht, wodurch die Sauerstoffversorgung des Gewebes verbessert werden könnte. Der Bohreffekt wird verstärkt, so daß auch der Kohlensäureabstransport begünstigt wird. Die Struktur der Erythrozyten scheint durch die Lipidvesikelinkorporation nicht gestört zu werden (5,6,24,25,26,37,52,60,61).

3.2. Versuchstiere

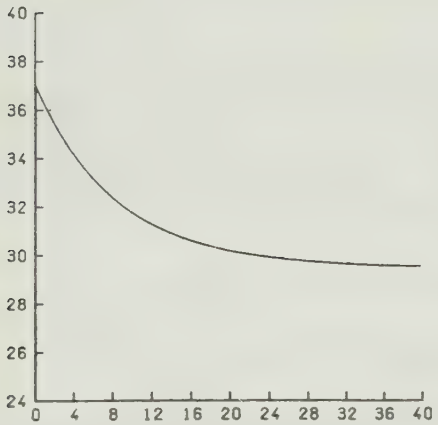
Als Versuchstiere wurden SPF-Ratten eines mittleren Gewichts von 320 g gewählt.

Um zyklusabhängige hormonelle Einflüsse zu vermeiden, wurden ausschließlich männliche Tiere verwendet.

Unerwünschte Schwankungen der Versuchsergebnisse sollen möglichst gering sein, deshalb müssen die Störfaktoren für alle Versuchsgruppen konstant gehalten werden:
Versuchstiere unterliegen einem Tag-Nacht-Rhythmus, der sich nicht nur in Bewegungsaktivität und Freßlust, sondern auch in Änderungen des Körpergewichtes, der Körpertemperatur, der Tätigkeit endokriner Drüsen und der Blutwerte äußert (31). Deshalb wurden die Versuche stets zur gleichen Tageszeit durchgeführt. Die Versuchstiere wurden vor Versuchsbeginn zufallsbedingt den unterschiedlichen Therapiegruppen zugeteilt (31).

In den Vorversuchen zeigten jene Tiere, die 6 Stunden vor Versuchsbeginn nüchtern gehalten wurden eine gesteigerte Aggressivität. Deshalb stand allen am Versuch beteiligten Tieren vor und während des gesamten Versuchsablaufes Futter und Wasser in beliebiger Menge zur Verfügung.

Während der Narkose ist der Wärmeregulationsmechanismus gestört (31). Deshalb wurde die Körpertemperatur rektal mitregistriert. Bei den in Zimmertemperatur belassenen Versuchstieren sank die Körpertemperatur rasch von 37 C auf 30 C ab. Aus diesem Grunde mußte für eine zusätzliche Wärmezufuhr gesorgt werden, die Tiere wurden bis zum Aufwachen aus der Narkose in einem mit Rotlicht beheizten Inkubator mit 35 C gebracht.



Temperaturverlauf bei narkotisierten, in Zimmertemperatur belassenen Versuchstieren

3.3. Kälte-Hirntrauma

Zur Ödemerzeugung wurden die Tiere mit 0,3 ml Vetalar 100 mg/ml und 0,175 ml Rompun narkotisiert. Dann wurde die Schädelkalotte freipräpariert und mittels eines standardisierten Verfahrens über dem rechten Patietallappen der Versuchstiere ein reproduzierbares Kältehirntrauma gesetzt: Dazu wurden ein Kopfhalter und ein stereotaktisches Zielgerät verwendet; mit Hilfe des Zielgerätes konnte das Kühlgefäß mit dem Kältestempel in den drei Ebenen des Raumes bewegt und so exakt und auf 1/10 mm reproduzierbar an der gewünschten Stelle der freipräparierten intakten Schädelkalotte aufgesetzt werden.

Zur Kühlung wurde ein mit Aceton-Trockeneis-Gemisch gefüllter Polyäthylenbecher mit einem Kupferkern benutzt. Die Kühltem-

peratur der 4*4 mm großen Kupferspitze betrug konstant -73 C. Diese Kupferspitze wurde mit dem Eigengewicht des Kühlstempels auf die rechte Parietalschuppe des narkotisierten Versuchstieres aufgesetzt, so daß sie mit ihrer medialen Kante 1 mm rechts der Satura sagittalis lag und mit ihrer vorderen Kante mit der Sutura coronaria abschloß.
Die Einhaltung des Abstandes von der Mittellinie ist wegen der Gefahr einer tödlich verlaufenden Sinusthrombose von besonderer Bedeutung (20,21,22).

3.4. Beschreibung der Therapiegruppen

3.4.1. Versuchsgruppen mit Therapieprinzip 1

3.4.1.1. Trauma mit Kühlzeit 3,5 Minuten

Die Versuchstiere wurden unterschiedlichen Therapiegruppen zugeteilt und in ihrer Ödembeeinflussung miteinander verglichen. Außerdem wurden verschiedene Traumaintensitäten verwendet; die Gruppen 0-6 erhielten ein Kältehirntrauma mit einer Kühlzeit von 3,5 Minuten.
Die Gruppe 0 erhielt im Laufe des Versuchs keine weitere Therapie. Sie bildete eine Kontrollgruppe, an der der Spontanverlauf des Hirnödems abgelesen werden konnte.
Die Gruppe erhielt Cremophor als Placebo 1. Die Dosierung betrug 1 ml pro Einzeldosis i.p. Diese Gruppe diente zum Nachweis oder Ausschluß einer Eigenwirkung des Lösungsmittels.
Für die Gruppe 2 wurde Nimodipine 1 mg/kg Körpergewicht in 1 ml Cremophor durch Erwärmen im Wasserbad bei 40 C gelöst und als jeweilige Einzeldosis intraperitoneal gegeben.
Die Gruppe 3 bestand aus Versuchstieren, welche weder ein Trauma noch eine Therapie erhielten. An jedem Versuchstag wurden 2 dieser Normaltiere mitgeführt, so daß sich umgebungsbedingte Störungen auch auf diese Gruppe auswirken konnten.

Die Gruppe 4 erhielt Nimodipine in einer Dosierung von 2 mg/kg Körpergewicht ebenfalls in 1 ml Cremophor unter Einfluß von Wärme gelöst.
Die Gruppe 5 erhielt Placebo 2, welches aus einer 10%igen Traganthsuspension bestand. Dazu wurde Traganth in physiologischer Kochsalzlösung mit dem Homogenisator suspendiert. Für die Gruppe 6 wurde Nimodipine 1 mg/kg Körpergewicht mittels des Hämogenisators in 10%iger Traganthsuspension verteilt.

Trauma mit Kühlzeit 3,5 Minuten

Gruppe	N	Therapie
1	22	Placebo 1 = Cremophor
2	22	Nimodipine 1 mg/kg KG pro Einzeldosis in 1 ml Cremophor
3	16	Normaltiere (ohne Trauma, ohne Therapie)
4	15	Nimodipine 2 mg/kg KG pro Einzeldosis in 1 ml Cremophor
5	12	Placebo 2 = Traganthsuspension 10%
6	12	Nimodipine 1 mg/kg KG pro Einzeldosis in 10%iger Traganthsuspension

3.4.1.2. Trauma mit Kühlzeit 4 Minuten

Die folgenden Versuchsgruppen erhielten ein Trauma mit einer Kühlzeit von 4 Minuten.
Die Gruppe 9 verblieb zur Kontrolle der Traumastärke ohne eine spezifische Therapie.
Die Versuchsgruppe 10 erhielt Placebo 3. Hierfür wurde Cremophor mit physiologischer Kochsalzlösung auf 10% verdünnt.
Die Gruppe 11 erhielt Nimodipine 1 mg/kg Körpergewicht, welches zunächst in Cremophor im Wasserbad bei 40 C aufgelöst und dann mit physiologischer Kochsalzlösung auf Cremophor 10% verdünnt wurde.
Die Gruppe 13 erhielt Nimodipine 2 mg/kg Körpergewicht in Cremophor 10% gelöst.

Trauma mit Kühlzeit 4 Minuten

Gruppe	N	Therapie
9	10	ohne jegliche Therapie
10	10	Placebo 3 = Cremophor 10%
11	11	Nimodipine 1 mg/kg KG pro Einzeldosis in 1 ml 10%igen Cremophor
13	12	Nimodipine 2 mg/kg KG pro Einzeldosis in 1 ml 10%igem Cremophor

3.4.1.3. Zeitlicher Ablauf der Therapie

Die Therapie wurde sofort nach dem Trauma mit dem Präparat der entsprechenden Gruppe begonnen. Die jeweilige Einzeldosis wurde nach folgendem Zeitschema intraperitoneal verabreicht:

1. Einzeldosis sofort nach dem Trauma
2. Einzeldosis 6 Stunden nach dem Trauma
3. Einzeldosis 18 Stunden nach dem Trauma

3.4.2. Versuchsgruppen mit Therapieprinzip 2

Die Versuchstiere der Gruppen 7 und 8 wurden mit obengenannter Dosierung narkotisiert. Danach wurde die Schwanzvene punktiert und mittels eines Perfusators in einem Zeitraum von 10 Minuten 2 ml des von GERSONDE vorbereiteten Blutes infundiert.

Die Gruppe 7 erhielt unbehandeltes Rattenblut R(O), die Gruppe 8 mit Inositolhexaphosphat inkorporiertes Rattenblut R(IHP). 12 Stunden später wurden die Tiere erneut narkotisiert und erhielten ein Kältehirntrauma mit einer Kühlzeit von 3,5 Minuten.

Trauma mit Kühlzeit 3,5 Minuten

Gruppe	N	Therapie
7	22	Infusion von 2 ml Rattenblut ohne Vesikel R(O)
8	19	Infusion von 2 ml Rattenblut mit IHP-Vesikel R(IHP)

24 Stunden nach dem Trauma erfolgte bei allen Gruppen nach erneuter Narkotisierung die Dekapitation. Nach Eröffnen der Schädelkalotte und Abtrennen des Kleinhirns wurden die Großhirnhemisphären seitengetrennt in Glühschälchen gegeben.

3.5. Bestimmung des Wassergehaltes

Zur Ermittlung des Wassergehaltes wurde zunächst das Feuchtgewicht bestimmt (Meßgenauigkeit der Waage = 0,05 mg). Anschließend wurden die Rattenhirne bis zur Gewichtskonstanz im Trockenschrank bei 100 C getrocknet und erneut gewogen. Der Wägevorgang wurde stets mit der gleichen Analysenwaage durchgeführt.

3.6. Bestimmung des Elektrolytgehaltes

Der Elektrolytgehalt wurde nach der Methode von REULEN bestimmt (52). Das getrocknete Hirngewebe wurde gemörsert, erneut 24 Stunden bei 100 C getrocknet, ein aliquoter Teil eingewogen und mit 10 ml 0,75n HNO3 anschließend 7 Tage lang unter Luftabschluß extrahiert. Nach 10-minütigem Zentrifugieren bei 3000 Umdrehungen wurde eine geeignete Meßlösung hergestellt, bestehend aus 1 ml Extrakt der Rattenhirne und 3 ml Lithiumlösung. Aus dieser Messlösung wurden die Natrium- und Kaliumgehalte flammenphotometrisch bestimmt.

3.7. Berechnungen

Um Rechen- und Übertragungsfehler zu vermeiden, wurden Rohdaten erfaßt, und zwar:

Tier-Nr., Gewicht (g), Überlebensstatus, Gruppe
Schälchengewicht (S) rechts und links (mg*10)
Naßgewicht (GGS) rechts und links, (mg*10)

Gewicht (TGS) nach dem Trocknen rechts
und links, (mg*10)
Substanzeinwaage zur Elektrolytbestimmung,
rechts und links, (mg*10)
Skalenablesung K und Na, rechts und links (mg/ml)

Hilfsgrößen:

GG	=	GGS - S	=	Gesamt (Naß-)gewicht,
TG	=	TGS - S	=	absolutes Trockengewicht
WG	=	GG - TG	=	absolutes Wassergewicht einer Hemisphäre.

Normal- und Versuchswerte werden durch hinzugefügtes 0 bzw. 1 unterschieden. Mit Kleinbuchstaben werden die Werte des Ödems bezeichnet, z.B. gg, na usw.

Aus den Rohdaten wurden die primär zu untersuchenden Größen berechnet:

W	=	Wassergehalt	= 100*(GGS-TGS)/(TGS-S)	(%)
Na	=	Na-Gehalt	= 200*Anzeige/Einwaage	(mVal/kg)
K	=	K-Gehalt	analog	

In zweiter Linie wurden, Angaben der Literatur und eigenen Überlegungen entsprechend, eine Reihe von abgeleiteten Werten berechnet.
Als Maß der Elektrolytverschiebung wurde der Quotient

N : K

beider Seiten gebildet.
Nach KERSCHER und KERSTING (41) wurden die Differenzen und die Mittel der beiden Seiten errechnet.

W.r - W.l		(W.r + W.l)/2
Na.r - Na.l		(Na.r + Na.l)/2
K.r - K.l		(K.r + K.l)/2.

BAETHMANN (1) bezieht die Elektrolyte auf den Wasseranteil,

REULEN (54), auf Wasseranteil und auf die Gesamtmasse:

Na i. W = Na * (100-W)/W (mVal/kg)
Na i. G = Na * (100-W)/100 (mVal/kg).

Der Gesamtgehalt der Hemisphäre ist

NAG = Na * TG/10000 (uVal).

Zur Untersuchung der Zusammensetzung des Ödems benötigt man die Werte von Wasser und Trockenmasse vor dem Trauma. Diese Werte werden aus den Messungen bei den 16 Normaltieren geschätzt.

Man kann Wasser- und Elektrolytgehalt des Normaltieres aus dem Quotienten der Mittelwerte oder aus dem Mittelwert der Quotienten von W, Na und K schätzen. Der Unterschied beider Methoden ist zu vernachlässigen; bei den linken Hemisphären der Kontrolltiere ergibt sich:

100*MW(TG/GG) = 78.449+0.2 MW(NA) = 136.500+3.6
100*MW(TG)/MW(GG) = 78.448 MW (GesNa)MW(TG)=138.335.

Wir rechnen mit W0:=78.5 und Na0:=136.5 als Wert vor Trauma.

ELLIOTT und JASPER (16) definieren als Schwellung die relative Zunahme der Gesamtmasse der Hemisphäre,

"Schwellung" = 100 * (GG - GGO) / GGO.

Nimmt man an, daß die Schwellung einen Anteil von t% Trockenmasse enthält, dann ergibt sich

"Schwellung" = 100 * (TC - T) / (T - t),

denn durch Einsetzen von

T = GT/GG und TO = GTO/GGO

folgt

Schwellung =
= 100*(GTO*GG1-GT1*GGO) / (GT1*GGO-GG1*GGO*(GT1-GTO)/
(GG1-GGO))

$$= 100^* (GT0^*GG1-GT1^*GG0)^*GG1-GG0) /$$
$$(GT1^*GG0^*(GG1-GG0) - GG1^*GG0^*(GT1-GT0))$$
$$= 100^* (GT0^*GG1-GT1^*GG0)^*(GG1-GG0) / (GG0^*(GT0^*GG1-GT1^*GG0))$$
$$= 100^* (GG1-GG0)/GG0.$$

Mit Hilfe dieser Gleichung folgern PAPPIUS und GULATI (49) eine lineare Beziehung zwischen Na im Gesamtgewebe und relativer Trockenmasse:
Der Natriumgehalt des traumatisierten Gewebes setzt sich zusammen aus

$$NaO' + na'^*(Schwellung)/100 \text{ mVal},$$

enthalten in 1 + Schwellung/100 kg. (NaC', Nal' und na' sei der Natriumgehalt in mVal, pro kg Gesamtgewicht.) In 1 kg traumatisiertem Gewebe ist also an Natrium enthalten:

$$Nal' = (NaO'+na'(T0-T1)/(T1-t)) / (1+(T0-T1)/(T1-t)).$$

Multiplikation mit (T1-t) und Ausklammern von T1 ergibt

$$Nal' = (NaO'^*T1-NaO'^*t+na'^*T0-na'^*T1)/(T1-t+T0-T1)$$
$$= T1^*(NaO'-na')/(T0-t) + (T0^*na'-t^*NaO')/(T0-t)$$

(1) $$= a * T1 + b,$$

wobei a und b von Trockenmasse und Natriumgehalt des normalen Gewebes und vom Ausmaß der Schwellung abhängen.

Wenn man annimmt, daß die Ödemflüssigkeit den Na-Gehalt des Serums hat, stellt die Beziehung (1) ein Büschel von Geraden durch (T0,NaO) dar, deren Steigung durch t bestimmt ist.
PAPPIUS und GULATI setzen für t die Werte 1% (Plasmafiltrat) und 8% (Plasma) ein und vergleichen graphisch mit dem T1-Nal-Diagramm der gemessenen Werte.

Die Gerade t=1% liegt näher an den gemessenen Werten als die für 8%. (Durch das Zentrum der Punkte aber ginge eine Gerade mit etwa t=5%).
Nimmt man andererseits an, daß die Schwellung nur aus Wasser besteht, t=0%, dann läßt sich der Gehalt na von Natrium in der Schwellung ausrechnen.
Wir berechneten als "Elektrolytgehalt des zugeflossenen Wassers"

(2) $$na = (Nal-NaO)*Tl*TC \;/\; (100*(WO-Wl)).$$

Denn es ist

$$Nal = (NaO*GTO + na*gg)/ GTO$$

= (3) $$na*gg = Nal*GTO - NaO*GTO,$$

da ja GTO=GTl und gt=gg angenommen wurde. Andererseits folgt aus

$$Wl = 100*(GWO+wg) \;/\; (GGO+wg)$$

also $$wg*(Wl-100) = 100*GWO - Wl*GGO$$

wegen $100*GWO/GGO = WO$ = $100*GWO = WO*GGO$ für wg = gg:

(4) $$wg = GGO(WO-Wl) \;/\; (Wl-100).$$

Durch Division von (2) durch (3) ergibt sich dann (4).

3.8. Statistische Methoden

Es ist statistisch zu prüfen, ob ein Hirnödem bei Ratten durch die Therapieprinzipien (1 und 2) beeinflußt wird oder nicht. Als Maß des Ödems dient primär der Wassergehalt der traumatisierten Hemisphäre. Durch unterschiedliche Medikamentdosen und Variation des Lösungsmittels wurden insgesamt 13 Gruppen von Versuchstieren gebildet (s. 5. Versuchsablauf).

Für die Variablen wurden Mittelwert, Streuung und Streuung des Mittelwertes errechnet. Bezeichnungen: n=Zahl der Versuchstiere, V(i)=Meßwert des i-ten Versuchstiers, MW=Mittelwert, s=(empirische) Streuung:

s = Wurzel (Summe(V(i)-MW)**2 / (n/1)),

SM = Mittlerer Fehler des Mittelwertes: SM = s/Wurzel (n). Die Normalität der Verteilungen wurde über Schiefe ("skeweness") und Wölbung ("kurtoisis") nach (66) geprüft. Da das Ergebnis signifikant ausfiel, wurde durchgehend parameterfrei getestet (66).

Die Hypothese der Wirkungslosigkeit des Medikamentes wurde im U-Test nach MANN und WHITNEY zwischen einer Medikament- und einer Ödemgruppe getestet. Der Test erfolgte 2-seitig auf dem Niveau $p < 0{,}05$. Danach wurden zur Informationsausschöpfung weitere explorative, z.T. retrospektive Tests berechnet, die Unterschiede und Zusammenhänge auffinden und beschreiben sollen. Es wurde Kruskal-Wallis' H-Test und U-Test zwischen den Gruppen, Wilcoxon-Tests rechts gegen links sowie Spearmansche Rangkovarianzanalyse innerhalb der Gruppen berechnet. Eine Abhängigkeit des Überlebensstatus von der Behandlungsgruppe wurde im Chi-Quadrat-Test untersucht. Ergebnisse, deren p-Wert unter 0.05 lag, werden als "signifikant" bezeichnet. Die Mittelwerte der Variablen wurden, nach Gruppen getrennt, durch Säulendiagramme dargestellt; die eingezeichneten Streubereiche sind die 1-sM-Bereiche. Beziehungen zwischen den Werten der rechten und der linken Seite, sowie zwischen Wasser- und Elektrolytwerten wurden durch Punktediagramme mit Regressionsgeraden dargestellt. Zu jeder Geraden ist der 1.96*sM Bereich (gestrichelt) und der 1.96*s-Bereich (ausgezogen) eingezeichnet. Die Auswertung erfolgte mit Hilfe des Programmsystems "MEDAS" auf einer TR 440 am Rechenzentrum der Universität Würzburg (32).

4. ERGEBNISSE

4.1. Ergebnisse der Versuchsgruppen mit Therapieprinzip 1 (Nimodipine, Cremophor, Traganth)

4.1.1. Letalität

	Therapie-gruppen	verstorben	überlebt	Gesamtzahl
Kühlzeit 3,5 Minuten	Ödem ohne Therapie	2 8%	23 92%	25
	Placebo = Cremophor 100%	6 21,43%	22 78,57%	28
	Nimodipine 1mg in Cremoph.100%	19 46,34%	22 53,66%	41
	Nimodipine 2mg in Cremoph.100%	10 40%	15 60%	25
	Placebo = Traganth	1 7,69%	12 92,31%	13
	Nimodipine 1mg in Traganth	1 7,69%	12 92,31%	13
Kühlzeit 4 Min.	Ödem ohne Therapie	0 0%	10 100%	10
	Placebo = Cremoph,10%	2 16,67%	10 83,33%	12
	Nimodipine 1mg in Cremoph.10%	1 8,33%	11 91,67%	12
	Nimodipine 2mg in Cremoph.10%	1 7,69%	12 92,31%	13

Tab. 1 Anteil der verstorbenen Versuchstiere

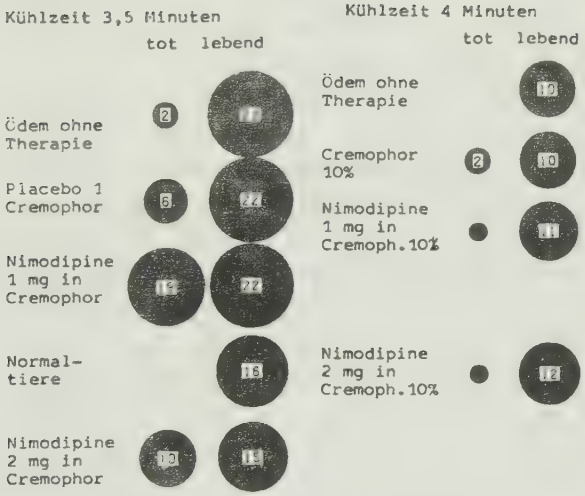


Abb. 1 Anzahl der verstorbenen Versuchstiere im Vergleich mit den Überlebenden.

Insgesamt waren an dieser Versuchsserie 208 Tiere beteiligt, davon verstarben 43 Ratten vor Versuchsende.

Tab.1 und Abb.1 zeigen die unterschiedlichen Auswirkungen der Therapie auf die Überlebensrate. Dabei fiel eine besonders hohe Letalität im Zusammenhang mit Cremophor auf.
In der Therapiegruppe Nimodipine 1 mg in Cremophor waren 19 Versuchstiere entsprechend 46,34% verstorben.

In der Gruppe, die mit Nimodipine 2 mg in Cremophor behandelt wurde, verstarben 40% der Versuchstiere.
Wurde als Placebo Cremophor gegeben, so gingen 21,43% der Tiere ein.
Unter den Versuchstieren, die nach dem Trauma keine weitere Therapie erhielten starben lediglich 8%.
Verdünnte man das Lösungsmittel Cremophor mit physiologischer Kochsalzlösung, so daß daraus eine 10%ige Cremophorlösung entstand, dann sank die Absterberate trotz Erhöhung der Kühlzeit auf 4 Minuten beträchtlich ab. Es starben dabei 16,67%.
In der Behandlungsgruppe Nimodipine 1 mg in 10%iger Cremophorlösung starben 8,33% und bei einer Gabe von Nimodipine 2 mg in 10%igem Cremophor 7,69%. Gab man als Placebolösung eine 10%ige Traganthsuspension so lag die Letalität bei 7,69%.
Bei der Therapiegruppe Nomodipine 1 mg in Traganthsuspension lag die Absterberate ebenfalls bei 7,69%.

Die Einteilung der verstorbenen Tiere nach dem Zeitpunkt ihres Ablebens in zwei Gruppen (Eintritt des Todes innerhalb der ersten 6 Stunden nach dem Trauma und in den folgenden 12 Stunden zeigt die Tab. 2

	Therapie-gruppen	Verstorben in den ersten 6 Std. nach dem Trauma	Verstorben in den darauffolgenden 12 Std.
Trauma mit Kühlzeit 3,5 Minuten	Ödem ohne Therapie	2 8%	0
	Placebo = Cremophor 100%	2 7,14%	4 14,29%
	Nimodipine 1mg in Cremoph.100%	9 21,95%	10 24,39%
	Nimodipine 2mg in Cremoph.100%	4 16%	6 24%
	Placebo = Traganth	0	1 7,69%
	Nimodipine 1mg in Traganth	0	1 7,69%
Trauma mit Kühlzeit 4 Minuten	Ödem ohne Therapie	0	0
	Placebo = Cremophor 10%	0	2 16,67%
	Nimodipine 1mg Cremoph. 10%	1 8,33%	0
	Nimodipine 2mg in Cremoph. 10%	0	1 7,69%

Tab. 2 Anteil der verstorbenen Versuchstiere, eingeteilt nach dem Zeitpunkt des Ablebens.

Dabei fiel auf, daß das Nimodipine-Cremophor-Gemisch nicht nur akut nach dem Trauma die Letalität erhöhte. Zu diesem Zeitpunkt waren bereits 9 Versuchstiere = 21,95% der Nimodipine 1 mg Cremophor-Gruppe verstorben. In den folgenden 12 Stunden gingen weitere 10 Tiere entsprechend 24,39% ein.

Ein ähnliches Verhalten zeigte die Therapiegruppe mit 2 mg Nimodipine in Cremophor, wobei in den ersten 6 Stunden 4 Versuchstiere = 16% und in den folgenden 12 Stunden 6 Versuchstiere = 24% verstarben.
In der Placebo-1-Gruppe = Cremophor erlagen 2 Tiere (7,14%) sofort dem Trauma und 4 weitere Tiere = 14,29% starben in den darauffolgenden Stunden.
Von den unbehandelten Tieren starben lediglich 2 an den Folgen des Traumas innerhalb der ersten 6 Stunden (8%).

Es stellt sich nun die Frage nach den Ursachen der hohen Absterberate in den Gruppen, welche mit Cremophor und Nimodipine 1 mg und 2 mg in Cremophor behandelt wurden.

Durch eine multiple Regression wurde ein Überlebensindex berechnet. Dabei ergab sich, daß nur Cremophor mit p=0,00029 für die hohe Absterberate verantwortlich war. Bei den anderen Therapiegruppen lag p über dem Signifikanzniveau. Nimodipine war weder in der Dosierung von 1 mg noch bei Dosis von 2 mg als Todesursache anzusehen.

KRITERIUM TOT V(3)

ANSTEIGENDE PREDITKTORENZAHL BEI MAXIMALEM ZUWACHS VON R

KRITERIUM TOT V (3) R = 0.35556 P(R) = 0.00002

PREDIKTOR	P(BETA)	RP-REST	P(RSP)
CREMOPHOR	0.00029	0.71167	0.69230
NIMODIPINE	0.37677	0.45692	0.79363
TRAGANTH	0.51481	0.59307	0.95937
ÖDEM	0.95937	0.50919	

SCHÄTZUNG:
TOT = 1 - CREMOPHOR * 0.160796 - NIMODIPINE * 0.0349418
- TRAGANTH * 0.0653849 + ÖDEM * 0.00593275

4.1.2. Wasser- und Elektrolytgehaltsveränderungen 24 Stunden nach Kältetrauma (Kühlzeit 3,5 Min.)

Kältehirntrauma mit Kühlzeit 3,5 Minuten

Therapie-gruppen	N	%Wasser-gehalt rechts	%Wasser-gehalt rechts	Natrium rechts	Natrium links
Ödem ohne Therapie	23	79,45	78,67	175,59	144,79
Placebo 1 = Cremophor 100%	22	79,10	78,52	167,97	142,42
Nimodipine 1mg in Cremoph.100%	22	78,74	78,19	162,64	145,82
Nimodipine 2mg in Cremoph.100%	15	79,39	78,78	172,32	149,06
Placebo 2 = Traganth	12	79,86	78,92	173,17	141,42
Nimodipine 1mg in Traganth	12	79,61	78,65	162,26	137,58
Normaltiere	16	78,45	78,45	136,58	136,50

	Kalium rechts	Kalium links	Na:K rechts	Na:K links
Ödem ohne Therapie	285,05	304,25	0,620	0,476
Placebo 1= Cremophor 100%	292,57	307,67	0,557	0,463
Nimodipine 1mg in Cremoph.100%	298,70	307,18	0,546	0,475
Nimodipine 2mg in Cremoph.100%	290,51	306,07	0,596	0,487
Placebo 2 = Traganth	278,83	292,17	0,624	0,484
Nimodipine 1mg in Traganth	287,90	298,10	0,564	0,461
Normaltiere	302,00	300,25	0,452	0,455

Tab. 3 Wassergehalt in Gewichts % vom Gesamtgewicht, Elektrolytgehalt in mval/kg Hirntrockensubstanz

In Tabelle 3 sind die Wasser-, Natrium- und Kaliumgehalte sowie der Natrium/Kalium-Quotient hemisphärengetrennt für die einzelnen Therapiegruppen mit einer Traumastärke von 3,5 Minuten aufgeführt. Die Abb. 2-4 stellen die Wasser- und Elektrolytgehalte im Rechts-Linksvergleich der einzelnen Therapiegruppen dar.

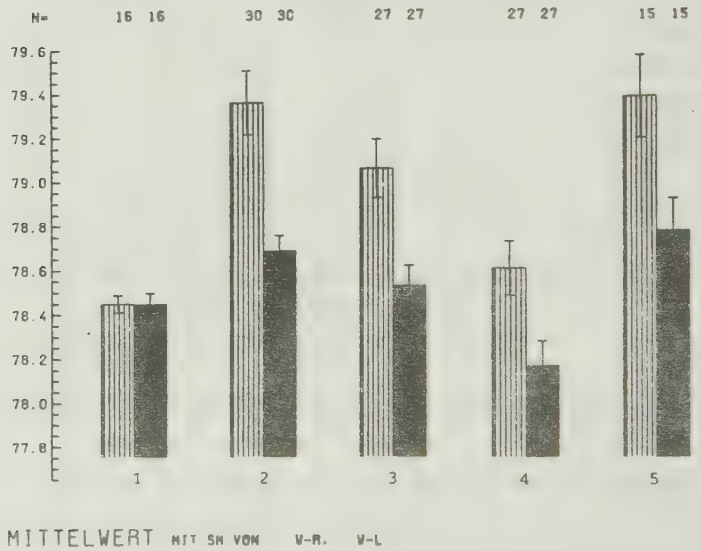


Abb. 2 Rechts-Linksvergleich der Mittelwerte des Wassergehaltes der Therapiegruppen: 1=Normaltiere, 2=Ödem ohne spezifische Therapie, 3=Cremophor, 4=Nimodipine 1mg in Cremophor, 5=Nimodipine 2mg in Cremophor

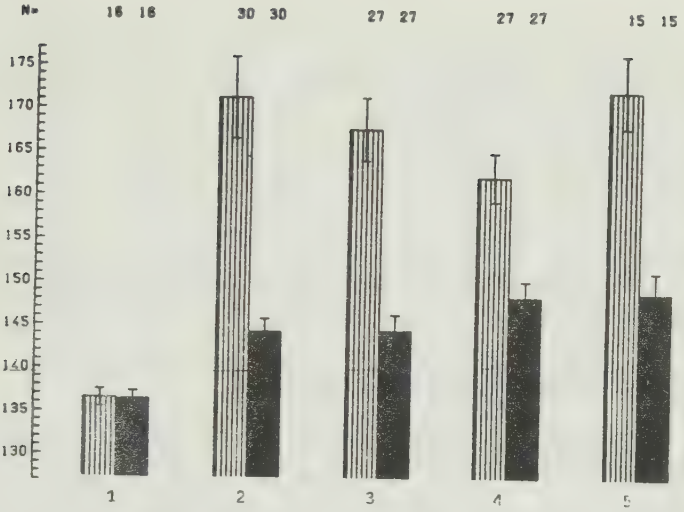


Abb. 3 Rechts-Linksvergleich der Mittelwerte des Natriumgehaltes der folgenden Therapiegruppen: 1=Normaltiere, 2=Ödem ohne Therapie, 3=Cremophor, 4=Nimodpine 1mg in Cremophor, 5=Nimodipine 2mg in Cremophor

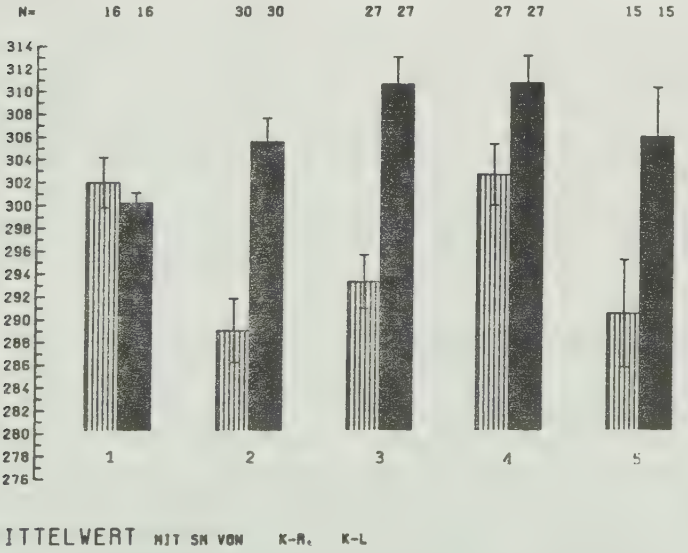


Abb. 4 Rechts-Linksvergleich der Mittelwerte des Kaliumgehaltes der folgenden Therapiegruppen: 1=Normaltiere, 2=Ödem ohne Therapie, 3=Cremophor, 4=Nimodipine 1mg in Cremophor, 5=Nimodipine 2mg in Cremophor

Im U-Test von MANN und WHITNEY wurden die Ödemparameter (Wassergehalt, Natrium, Kalium und Na-K-Quotient) auf ihre Verschiedenheit getestet.

4.1.2.1. Normaltiere

Bei den Normaltieren bestanden im Rechts-Links-Vergleich weder bei den Wasser- noch bei den Elektrolytgehalten Seitenunterschiede (Tab. 3, Abb. 2-4).

4.1.2.2. Ödem ohne spezifische Therapie

Vergleich mit Normaltieren

24 Stunden nach dem Trauma ergab sich eine Wassergehaltszunahme von 1% in der rechten, traumatisierten Hemisphäre und nur eine geringfügige, nicht signifikante Wassergehaltszunahme der linken Seite.
Ähnlich verhielten sich die Elektrolytwerte, wobei der Natriumgehalt der rechten und linken Hemisphäre gegenüber den Normaltieren anstieg. Der Kaliumgehalt der rechten Seite verringerte sich auf 285 mval/kg Trockengewicht, während die linke Seite keine wesentliche Veränderung im K-Gehalt aufwies.
Der Na/K-Quotient war bei den traumatisierten, nicht behandelten Tieren auf beiden Seiten wesentlich höher als bei den Normaltieren (Tab. 3, Abb. 2-4).

4.1.2.3. Placebo 1 = Cremophor

Vergleich mit Normaltieren

Gegenüber Normaltieren zeigte auch diese Gruppe eine deutliche Entwicklung des Hirnödems mit Zunahme der Wasser- und Natriumgehalte sowie eine Abnahme des Kaliumgehaltes

der rechten Hirnseiten.
Die Wassergehaltsveränderungen der linken Hemisphäre gegenüber den Normaltieren waren nicht signifikant, während die Elektrolytveränderungen auf ein kollaterales Ödem hinwiesen, wobei Natrium deutlich erhöht war und Kalium eine Verminderung erkennen ließ.
Der Na/K-Quotient war nur rechts sicher höher als bei den Normaltieren.

Vergleich mit Ödemtieren ohne spezifische Therapie

Im Vergleich mit den nichtbehandelten Ödemtieren zeigten sich in beiden Hemisphären keine Unterschiede der Ödemparameter (Tab. 3, Abb. 2-4).

4.1.2.4. Nimodipine 1 mg in Cremophor

Vergleich mit Normaltieren

Verglichen mit den Normaltieren zeigte sich auf der rechten Seite eine deutliche Zunahme der Natrium- und Wassergehalte sowie eine Abnahme der Kaliumwerte.
Die linke Hemisphäre wies keine Zunahme des Wassergehaltes auf. Die Elektrolytwerte waren allerdings signifikant im Sinne eines Hirnödems verändert. Auch der Na/K-Quotient war auf beiden Seiten erhöht.

Vergleich mit Ödemtieren ohne spezifische Therapie

Der Vergleich mit den unbehandelten traumatisierten Versuchstieren ließ eine signifikante Verminderung der Wassergehalte beider Hirnhälften erkennen. Bei den Natriumwerten konnten weder in der rechten noch in der linken Seite wesentliche Unterschiede aufgewiesen werden. Lediglich bei den Kaliumgehalten der rechten Hirnhälfte konnte eine Abnahme festgestellt werden.

Vergleich mit Placebo 1 (Cremophor)

Bei Gegenüberstellung der Placebo-1-Gruppe ergab sich nur eine geringfügige und statistisch nicht signifikante Verbesserung der Ödemparameter (Tab. 3, Abb. 2-4).

4.1.2.5. Nimodipine 2 mg in Cremophor

Vergleich mit Normaltieren

Auch hier zeigte sich im Gegensatz zu den Normaltieren eine deutliche Veränderung der Wasser- und Elektrolytgehalte im Sinne eines Hirnödems der rechten Hemisphäre, also eine Erhöhung der Wasser- und Natriumgehalte sowie eine Verminderung des Kaliumgehaltes.
Auch die Ödemparameter der linken nicht traumatisierten Hirnseite wiesen mit einer beachtlichen Erhöhung des Wassergehaltes auf ein kollaterales Ödem hin, während Unterschiede der Elektrolytveränderungen statistisch nicht nachgewiesen werden konnten. Der Na/K-Quotient hingegen war auf beiden Seiten höher als bei den Normaltieren.

Vergleich mit Ödemtieren ohne spezifische Therapie

Im Vergleich mit den unbehandelten Ödemtieren ließ eine Therapie mit 2 mg Nimodipine keine günstige Wirkung auf die Ödemparameter der rechten Seite erkennen. Auch in der linken Seite fiel beim Vergleich der Wassergehalte kein Unterschied auf. Die Mittelwerte der Natriumgehalte sowie der Na/K-Quotienten der linken Hemisphäre fielen sogar deutlich höher aus.

Vergleich mit Placebo 1 (Cremophor)

Stellte man die Nimodipine-2 mg-Gruppe den mit dem entsprechenden Placebo (Cremophor) behandelten Tieren gegenüber, so zeichnete sich weder in der rechten noch in der linken Seite eine Verbesserung des Hirnödems ab. Die Wasser- und Elektrolytgehalte wiesen in der rechten Hemisphäre keinen Unterschied auf. In der linken Seite fiel eine Tendenz zur Ausbildung eines kollateralen Ödems auf, was sich in einer Erhöhung des Natriumgehaltes darstellte.

Vergleich mit Nimodipine 1 mg in Cremophor

Bei der Gegenüberstellung der beiden Therapiegruppen mit Nimodipine in unterschiedlicher Dosierung fiel eine signifikante Wassergehaltszunahme in beiden Hemisphären, also eine Zunahme des Hirnödems jener Tiere auf, die mit Nimodipine 2 mg behandelt worden waren. Der Na/K-Quotient war bei diesem Vergleich auf beiden Seiten signifikant höher, während die Elektrolytwerte selbst aufgrund der hohen Streuung keine signifikanten Unterschiede aufwiesen (Tab. 3, Abb. 2-4).

Die Abb. 5-7 und Tab. 3 zeigen den Rechts-Links-Vergleich der Mittelwerte der Wasser- und Elektrolytgehalte der Nimodipine-Traganthgruppe.

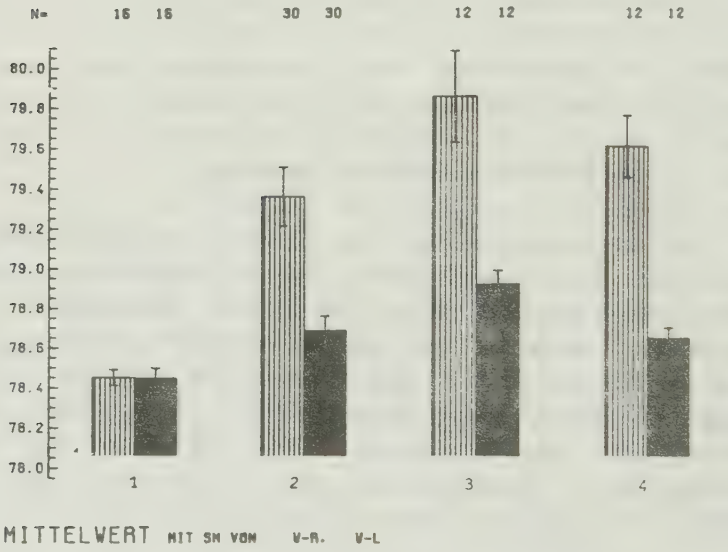


Abb. 5 Rechts-Linksvergleich der Mittelwerte des Wassergehaltes der folgenden Therapiegruppen: 1=Normaltiere, 2=Ödem ohne Therapie 3=Traganthsuspension, 4=Nimodipine 1mg in Traganthsuspension

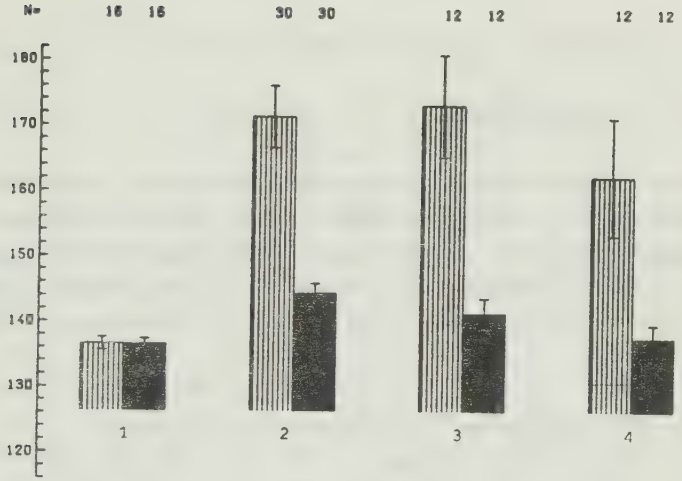


Abb. 6 Rechts-Linksvergleich der Mittelwerte des Natriumgehaltes der folgenden Therapiegruppen: 1=Normaltiere, 2=Ödem ohne Therapie, 3=Traganthsuspension, 4=Nimodipine 1mg in Traganth-suspension

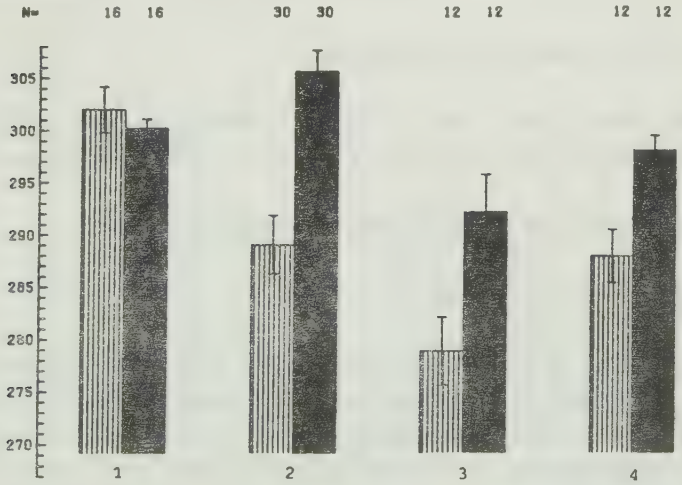


Abb. 7 Rechts-Linksvergleich der Mittelwerte des Kaliumgehaltes der folgenden Therapiegruppen: 1=Normaltiere, 2=Ödem ohne Therapie, 3=Traganthsuspension, 4=Nimodipine 1mg in Traganth-suspension

4.1.2.6. Placebo 2 = Traganth-Suspension

Vergleich mit Normaltieren

Anhand der Wassergehaltsvergleiche mit den Normaltieren ließ sich hier ein deutliches Ödem der traumatisierten Hemisphäre sowie ein kollaterales Ödem der nichttraumatisierten linken Hirnhälfte erkennen. Analog dazu stellte sich eine Natriumzunahme und eine Kaliumabnahme beider Hirnhälften ein.

Vergleich mit Ödemtieren ohne spezifische Therapie

Beim Vergleich mit den unbehandelten Tieren zeigte die rechte Hemisphäre keine beachtenswerten Unterschiede. Die linke Seite wies eine Zunahme des Wassergehaltes auf. Bei den Elektrolytwerten war hier ein größerer Kaliumverlust erkennbar.

Vergleich mit Placebo 1 (Cremophor)

Ein Vergleich mit der Placebo-1-Gruppe ließ ebenfalls eine Verstärkung des Hirnödems in beiden Hemisphären erkennen.

4.1.2.7. Nimodipine 1 mg in Traganthsuspension

Vergleich mit Normaltieren

Auch in dieser Gruppe entwickelte sich gegenüber den Normaltieren ein Ödem der traumatisierten Hemisphäre mit einer Erhöhung des Wasser- und Natriumgehaltes und einer Abnahme des Kaliumgehaltes. Der Na/K-Quotient war hier höher als bei den Normaltieren.
Die linke Hemisphäre zeigte hingegen nur eine Zunahme des Wassergehaltes, während die Elektrolytveränderungen

nicht signifikant waren.

Vergleich mit Ödemtieren ohne spezifische Therapie

Beim Vergleich dieser Behandlungsgruppe mit den Versuchstieren, die keine spezifische Therapie erhielten, ergaben sich keine Unterschiede hinsichtlich der Ödemparameter, also keine Wirkung des Nimodipine-Traganth-Gemisches auf das Hirnödem.

Vergleich mit Placebo 2 (Traganth)

Verglichen mit den nur mit Traganthsuspension behandelten Tieren ergab sich auf der rechten Seite weder bei den Wasser noch bei den Elektrolytwerten ein Unterschied. Auffallend war lediglich eine Beeinflussung des kollateralen Ödems der linken Hemisphäre, wobei sich die Wasser und Elektrolytwerte nahezu normalisierten.

Bei den nun folgenden Therapiegruppen wurde ein Kältehirntrauma von 4 Minuten gesetzt. Die Ergebnisse zeigt Tab. 4. In den Abb. 8,9,10 sind die Mittelwerte der Wasser- und Elektrolytgehalte im Rechts-Links-Vergleich dargestellt.

Kältehirntrauma mit Kühlzeit 4 Minuten

Gruppe	N	%Wasser-gehalt rechts	%Wasser-gehalt links	Natrium rechts	Natrium links	Kalium rechts	Kalium links	Na:K rechts	Na:K links
1	10	79,73	78,67	176	146	283	294	0,628	0,496
2	10	79,79	78,74	179	145	283	299	0,63[illegible]	0,48[illegible]
3	11	79,58	78,56	181	143	285	296	0,637	0,48[illegible]
4	12	80,13	78,99	194	151	276	292	0,706	0,519

Tab. 4 Wassergehalt in Gewichts % vom Gesamtgewicht, Elektrolytgehalt in mval/kg Hirntrockensubstanz.

1 = Ödem ohne spezifische Therapie, 2 = Placebo 3 (Cremophor 10%), 3 = Nimodipine 1mg in Cremophor 10%, 4 = Nimodipine 2mg in Cremophor 10%

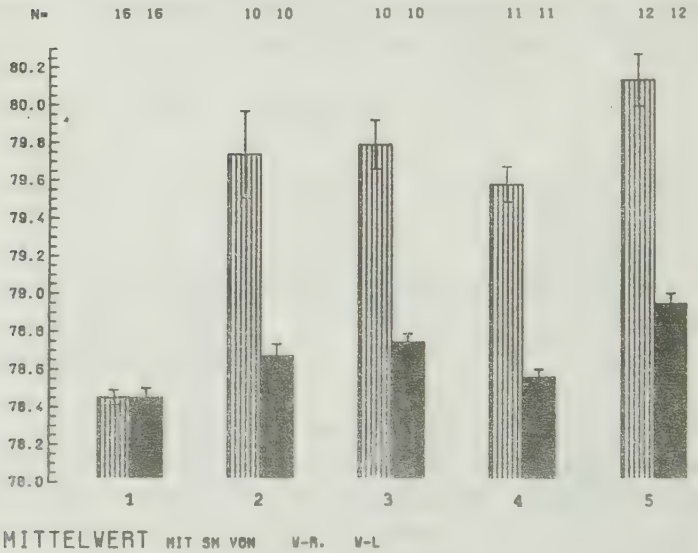


Abb. 8 Rechts-Linksvergleich der Mittelwerte des Wassergehaltes der folgenden Therapiegruppen: 1=Normaltiere, 2=Ödem ohne Therapie, 3=Cremophor 10%, 4=Nimodipine 1mg in Cremophor 10%, 5=Nimodipine 2mg in Cremophor 10%

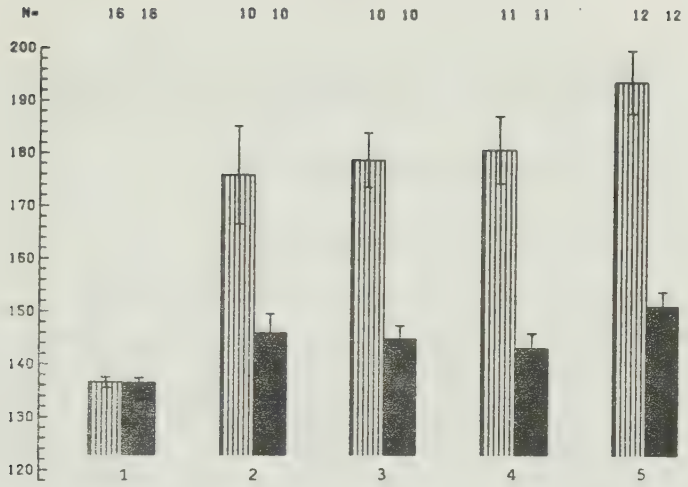


Abb. 9 Rechts-Linksvergleich der Mittelwerte des Natriumgehaltes der folgenden Therapiegruppen: 1=Normaltiere, 2=Ödem ohne Therapie, 3=Cremophor 10%, 4=Nimodipine 1mg in Cremophor 10%, 5=Nimodipine 2mg in Cremophor 10%

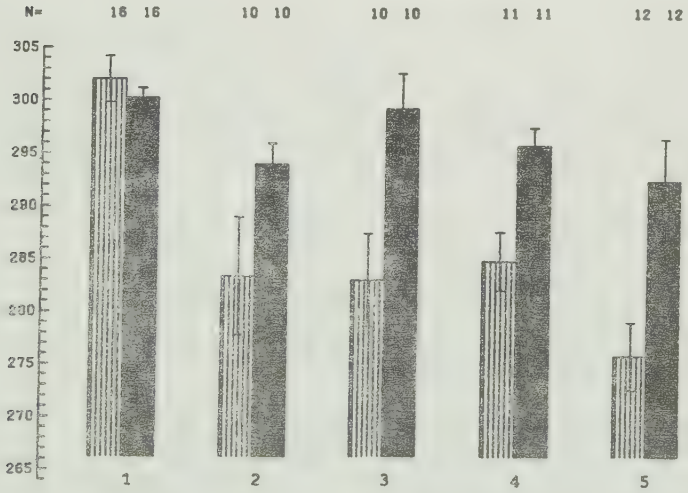


Abb. 10 Rechts-Linksvergleich der Mittelwerte des Kaliumgehaltes der folgenden Therapiegruppen: 1=Normaltiere, 2=Ödem ohne Therapie, 3=Cremophor 10%, 4=Nimodipine 1mg in Cremophor 10%, 5=Nimodipine 2mg in Cremophor 10%

4.1.3. Wasser- und Elektrolytgehaltsveränderungen 24 Stunden nach dem Trauma (Kühlzeit 4 Minuten)

4.1.3.1. Ödem ohne spezifische Therapie

Vergleich mit Normaltieren

Beim Vergleich mit den Normaltieren entstand in dieser Therapiegruppe ein deutliches Hirnödem der traumatisierten Seite sowie ein erhebliches kollaterales Ödem. Auf beiden Seiten waren die Wasser- und Natriumgehalte erhöht. Die Kaliumwerte wiesen eine Abnahme auf. Der na/K-Quotient war entsprechend der genannten Elektrolytveränderungen beidseits erhöht.

4.1.3.2. Placebo 3 = Cremophor 10%

Vergleich mit Normaltieren

Gegenüber den Normaltieren wiesen beide Hirnhälften eine deutliche Zunahme der Wassergehalte und Veränderungen der Elektrolytwerte im Sinne eines Hirnödems auf. Der Na/K-Quotient zeigte entsprechend dieser Veränderungen ebenfalls deutlich höhere Werte als bei den Normaltieren.

Vergleich mit Ödemtieren ohne spezifische Therapie

Verglichen mit den unbehandelten traumatisierten Versuchstieren zeigten sich keine nennenswerten Unterschiede der Ödemparameter beider Hemisphären.

4.1.3.3. Nimodipine 1 mg in Cremophor 10%

Vergleich mit Normaltieren

Auch in dieser Versuchsgruppe zeichnete sich verglichen mit den Normaltieren ein deutliches beidseitiges Hirnödem,

sowohl in den Wasser- als auch in den Elektrolytwerten und beim Na/K-Quotienten ab.

Vergleich mit Ödemtieren ohne spezifische Therapie

Im Vergleich mit den unbehandelten Ödemtieren waren jedoch keine Unterschiede erkennbar.

Vergleich mit Placebo 3 (Cremophor 10%)

Gegenüber der Placebo-Gruppe konnte keine Verbesserung der Ödemparameter der rechten Hirnhälfte aufgezeigt werden. Die linke Seite wies eine Abnahme des Wassergehaltes auf, die Elektrolytveränderungen waren jedoch nicht signifikant. Auch der Na/K-Quotient zeigte keine Unterschiede zwischen diesen Gruppen.

4.1.3.4. Nimodipine 2 mg in Cremophor 10%

Vergleich mit Normaltieren

Die Wasser- und Elektrolytwerte ließen auch in dieser Gruppe gegenüber den Normaltieren ein deutliches Ödem beider Hirnhälften erkennen, was sich in einer Erhöhung der Wasser- und Natriumgehalte und in einer Abnahme der Kaliumwerte ausdrückte. Entsprechend waren auch die Na/K-Quotienten beider Seiten höher als bei den Normaltieren.

Vergleich mit Ödemtieren ohne spezifische Therapie

Verglichen mit den traumatisierten Tieren ohne Therapie waren die Unterschiede der Ödemparameter bis auf eine Erhöhung des Wassergehaltes der linken Seite nicht signifikant.

Vergleich mit Placebo 3 (Cremophor 10%)

Auch gegenüber der Cremophor 10%-Gruppe waren in der rechten Seite weder bei den Wasser- noch bei den Elektrolytwerten sichere Unterschiede zu bemerken.
Die linke Seite zeigte hingegen bei diesem Vergleich einen größeren Wassergehalt jener Ratten, die mit Nimodipine 2 mg behandelt wurden. Bei den Elektrolytwerten fielen keine Unterschiede auf. Der Na/K-Quotient war allerdings im Gruppenvergleich bei Therapie mit 2 mg Nimodipine höher als bei den Placebotieren.

Vergleich mit Nimodipine 1 mg in Cremophor 10%

Beim Vergleich mit Nimodipine 1 mg in Cremophor 10% stellte sich bei der höheren Dosierung eine deutliche Verschlechterung des Hirnödems heraus. Die Wassergehalte waren in beiden Hirnhälften signifikant höher, ebenso die Natriumgehalte. Die Unterschiede der Kaliumveränderungen waren statistisch nicht nachweisbar.

4.1.4. Schwellung in % vom Gesamtgewicht, prozentualer Anteil des Wassergehaltes im Ödem und prozentualer Anteil der Trockenmasse des Ödems

Kältehirntrauma mit Kühlzeit = 3,5 Minuten

Therapiegruppen	prozentualer Anteil der Schwellung vom Gesamtgewicht		prozentualer Anteil des Wassergehaltes im Ödem		prozentualer Anteil der Trockensubstanz im Ödem	
	rechts	links	rechts	links	rechts	links
Ödem ohne Therapie	0,47	0,09	116	68	-16	32
Placebo 1 = Cremophor	0,19	0,08	82	79	18	21
Nimodipine 1mg in Cremophor	0,44	0,21	78	151	22	-51
Nimodipine 2mg in Cremophor	0,14	-0,10	670	105	-570	-5
Placebo 2 = Tragant	0,55	-0,26	78	72	22	28
Nimodipine 1mg in Tragant	0,50	0,07	84	89	16	11

Tabelle 5

Die Berechnung dieser Größen erfolgte nach den genannten Formeln. Die Zusammenstellung der Werte für eine Traumastärke von 3,5 Minuten zeigt Tab. 5.

4.1.4.1. Auswirkung der Therapie mit Nimodipine auf den prozentualen Anteil der Schwellung bei einer Traumastärke von 3,5 Minuten

Bei Betrachtung der Tab. 5 fällt auf, daß die Schwellung der rechten Seite nach Therapie mit Nimodipine 2 mg in Cremophor besonders gering war (/,14%). Ebenfalls nur geringe Schwellung zeigte sich bei der Cremophor-Gruppe (0,18%). Für die Therapie mit Nimodipine 1 mg in Cremophor ergab sich eine Schwellung von 0,43%. Wurde Traganth als Placebo verwendet, so fand man eine Schwellung von 0,55% und bei Nimodipine 1 mg in Traganth 0,50%. Diese Ergebnisse zeigten eine Tendenz zur geringeren Schwellung nach Therapie mit Nomodipine 2 mg.
Ein Vergleich im U-Test ergab allerdings für keine der genannten Gruppen wesentliche Unterschiede.

Beobachtet man die Auswirkungen der Therapie auf die mit einem kollateralen Ödem reagierende linke Hemisphäre, so ergab die Auswertung im U-Test für die Gruppen Ödem ohne Therapie, Cremophor, Nimodipine 1 mg in Cremophor, Traganth und Nimodipine 1 mg in Traganth keine signifikanten Unterschiede. Beim Gruppenvergleich mit Nimodipine 2 mg zeigte sich, daß die Schwellung der unbehandelten Tiere signifikant höher war. Auch gegenüber den mit Cremophor und mit Nimodipine 1 mg in Cremophor behandelten Ratten zeigte die Nimodipine-2 mg-Gruppe eine deutliche Verminderung der Schwellung.

4.1.4.2. Auswirkungen der Therapie auf die Zusammensetzung der Schwellung bei einer Traumastärke von 3,5 Minuten

Aus Tab. 5 ist ersichtlich, daß das Ödem in den einzelnen Therapiegruppen eine unterschiedliche Zusammensetzung aufweisen kann. So bestand das Ödem einmal nur aus Wasser

und ließ sogar einen Verlust an Trockensubstanz erkennen. Es konnte zum anderen aber auch Wasser und hinzugekommene Trockensubstanz enthalten.

Die Berechnungen zeigten ferner, daß das Ödem der traumatisierten Seite und das kollaterale Ödem nicht immer die gleiche Zusammensetzung aufwiesen.

Bei den unbehandelten Tieren bestand das Ödem der rechten Seite nur aus Wasser und ließ einen Verlust an Trockensubstanz erkennen. Das kollaterale Ödem hingegen setzte sich aus Wasser und hinzugekommener Trockenmasse zusammen.

Bei den mit Cremophor behandelten Ratten zeigte die Schwellung auf beiden Seiten dieselbe Zusammensetzung, bestehend aus Wasser und Trockensubstanz.

Bei der Nimodipine-1 mg-Cremophor-Gruppe bestand das Ödem der rechten Seite aus Wasser und Trockenmasse, das Ödem der linken Seite nur aus Wasser bei Verlust von Trockensubstanz.

Die Therapiegruppe Nimodipine 2 mg in Cremophor zeigte sowohl in der rechten als auch in der linken Seite eine Zunahme des prozentualen Wassergehaltes sowie eine Abnahme der Trockensubstanz des Ödems.

Die Therapie mit Traganth-Suspension führte zu einer Zunahme des Wasser- und Trockensubstanzgehaltes in beiden Hemisphären.

Gab man Nimodipine 1 mg in Traganth-Suspension, so setzte sich das Ödem auf beiden Seiten aus Wasser und Trockensubstanz zusammen.

4.1.4.3. Gruppenvergleich der einzelnen Therapiegruppen hinsichtlich der Zusammensetzung der Schwellung bei einer Traumastärke von 3,5 Minuten

Der Gruppenvergleich der rechten Hemisphären zeigte im U-Test, daß bei den Ödemtieren ohne Therapie verglichen mit den mit Nimodipine 1 mg in Cremophor behandelten Tieren mehr Wasser hinzugekommen war. Auch der Unterschied hinsichtlich der Trockensubstanz war signifikant. Bei den unbehandelten Tieren ließ sich ein Verlust erkennen im Gegensatz zu Nimodipine-1 mg-Gruppen, bei der Trockensubstanz hinzugekommen war.

Beim Vergleich der Nimodipine-Therapie in unterschiedlicher Dosierung zeigte sich eine deutliche prozentuale Wasserzu- und Trockensubstanzabnahme bei der höheren Dosierung.
Die anderen Gruppen zeigten im U-Test hinsichtlich des Wasser- und Trockensubstanzgehaltes des Ödems keine signifikanten Unterschiede.
Für das kollaterale Ödem ergaben sich im U-Test bei keiner der genannten Gruppen nennenswerte Unterschiede.

4.1.4.4. Auswirkungen der Therapie mit Nimodipine auf den prozentualen Anteil der Schwellung bei einer Traumastärke von 4 Minuten

Kältehirntrauma mit Kühlzeit = 4 Minuten

Therapiegruppen	prozentualer Anteil der Schwellung vom Gesamtgewicht		prozentualer Anteil des Wassergehaltes im Ödem		prozentualer Anteil der Trockensubstanz im Ödem	
	rechts	links	rechts	links	rechts	links
Oder ohne Therapie	0,72	0,04	189	102	-89	-2
Placebo 3 = Cremophor 10%	0,44	-0,13	84	87	16	13
Nimodipine 1mg. in Cremoph.10%	0,32	0,22	71	79	29	21
Nimodipine 2mg in Cremoph.10%	0,26	0,21	97	86	3	14

Tabelle 6

Auch in dieser Versuchsreihe ließ Nimodipine 2 mg eine Tendenz zur geringeren Schwellung erkennen. Die Unterschiede in den einzelnen Gruppen waren jedoch nicht signifikant. Hinsichtlich des kollateralen Ödems ließen sich keine bedeutsamen Unterschiede aufweisen (Tab. 6).

4.1.4.5. Auswirkungen der Therapie auf die Zusammensetzung der Schwellung bei einer Traumastärke von 4 Minuten

Bei Betrachtung der Tab. 6 zeigt sich, daß auch hier bei den unbehandelten Tieren das Ödem beider Seiten aus Wasser bestand und Trockensubstanz verloren ging. Bei allen anderen Therapiegruppen bestand die Schwellung aus Wasser und hizugekommener Trockensubstanz.

4.1.4.6. Gruppenvergleich der einzelnen Therapiegruppen hinsichtlich der Zusammensetzung der Schwellung bei einer Traumastärke von 4 Minuten

Der U-Test ließ keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich ihrer Zusammensetzung erkennen.

4.1.5. Auswirkungen der Nimodipinetherapie auf den prozentualen Anteil des zugeflossenen Wassers und der darin enthaltenen Elektrolyte

4.1.5.1. Kältehirntrauma mit Kühlzeit 3,5 Minuten

Kältehirntrauma mit Kühlzeit 3,5 Minuten

Gruppe	% zugeflossenes Wasser		Natrium im zugefl. Wasser		Kalium im zugefl. Wasser	
	rechts	links	rechts	links	rechts	links
1	5,38	1,15	270	109	-155	-128
2	3,54	0,43	845	-385	-354	-235
3	1,74	-1,05	304	271	10	349
4	4,99	1,69	-157	26	-326	-27
5	7,46	2,33	101	114	-80	13
6	6,07	1,02	71	-53	-58	-71

Tab. 7 % zugeflossenes Wasser vom Gesamtwassergehalt, Elektrolyte im zugeflossenen Wasser in mval/l
1 = Ödem ohne Therapie, 2 = Cremophor 100%, 3 = Nimodipine 1mg in Cremophor 100%, 4= Nimodipine 2mg in Cremoph.100%, 5 = Traganth, 6 = Nimodipine 1mg in Traganth

Bei Betrachtung der Tabelle 7 zeigt sich, daß bei Therapie mit Nimodipine 1 mg in Cremophor auffallend wenig Wasser zugeflossen war.
Bei Nimodipine 2 mg lag der Anteil des zugeflossenen Wassers in der Größenordnung der unbehandelten Tiere.

Betrachtet man die Elektrolytwerte im Zusammenhang mit dem zugeflossenen Wasser, so fällt auf, daß durch die Therapie die Korrelation zwischen Wasser- und Natriumzunahme sowie Kaliumabnahme gestört wurde.

Bei der Auswertung im U-Test ergaben sich zwischen den unbehandelten Ödemtieren und den mit Placebo 1 behandelten Versuchstieren weder in der rechten noch in der linken Hemisphäre nennenswerte Unterschiede für das zugeflossene Wasser und die darin enthaltenen Elektrolyte.

Behandelte man die Versuchstiere mit Nimodipine 1 mg in Cremophor, so war im Vergleich mit den unbehandelten Tieren der prozentuale Anteil des zugeflossenen Wassers in beiden Hirnhälften geringer. Für die darin enthaltenen Elektrolyte ergaben sich keine Unterschiede.

Beim Vergleich mit der Placebo-1-Gruppe waren in beiden Hemisphären weder im Wasser- noch im Elektrolytgehalt auffallende Differenzen erkennbar.

Behandelte man nach dem Trauma mit Nimodipine 2 mg in Cremophor, so fand man beim Vergleich mit den unbehandelten Ödemtieren keine wesentlichen Änderungen im prozentualen Wassergehalt und den darin enthaltenen Elektrolyten beider Hemisphären.
Der Vergleich mit der Cremophor-Gruppe ergab für keine der genannten Größen signifikante Unterschiede.

Betrachtet man allerdings die beiden Nimodipinegruppen unterschiedlicher Dosierung, so zeigte deren Vergleich, daß bei der höheren Dosierung (2 mg) der prozentuale Anteil des zugeflossenen Wassers höher war. Die Unterschiede waren sowohl in der rechten als auch in der linken Hemisphäre signifikant.
Die Elektrolytveränderungen des zugeflossenen Wassers wiesen keine signifikanten Differenzen auf.

Gab man als Placebo eine Traganthsuspension, so erbrachte ein Vergleich mit den unbehandelten Tieren keinen erheblichen Unterschied hinsichtlich des zugeflossenen Wassers der rechten Seite. In der linken Hirnhälfte war der Anteil des zugeflossenen Wassers deutlich höher.
Bei den Elektrolytwerten konnte ein geringerer Natriumgehalt der rechten Seite nachgewiesen werden.

Die Therapie mit Nimodipine 1 mg in Traganth zeigte verglichen mit den unbehandelten Tieren keine Veränderungen des zugeflossenen Wassers.
Bei den Elektrolytwerten fiel eine geringere Natriumzunahme der rechten und ein geringerer Kaliumabfall der linken Seite auf.

Beim Vergleich mit Placebo 2 war der zugeflossene Wasseranteil der linken Hemisphäre geringer.
Für alle anderen Werte konnten keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden.

4.1.5.2. Kältehirntrauma mit Kühlzeit 4 Minuten

Kältehirntrauma mit Kühlzeit 4 Minuten

Therapie-gruppen	% zugefl. Wasser		Na im zugefl. Wasser		K im zugefl. Wasser	
	rechts	links	rechts	links	rechts	links
Ödem ohne Therapie	6,79	1,10	103	106	-51,56	-96,55
Placebo 3 = Cremophor 10%	6,98	1,44	129	164	-57,55	74,38
Nimodipine 1mg in Cremoph.10%	5,86	0,58	157	-362	-66,29	-25,6
Nimodipine 2mg in Cremoph.10%	8,85	2,44	138	232	-67,63	-34,9

Tab. 8 % zugeflossenes Wasser vom Gesamtwassergehalt, Elektrolyte im zugeflossenen Wasser in mval/l

Die Tab. 8 zeigt den Einfluß von Nimodipine auf den prozentualen Anteil des zugeflossenen Wassers nach einem Kältehirntrauma mit einer Kühlzeit von 4 Minuten.

Zwischen der Gruppe der unbehandelten Tiere und der Cremophor-10%-Gruppe waren der Anteil des zugeflossenen Wassers sowie die darin enthaltenen Elektrolyte gleich.

Bei den mit Nimodipine 1 mg in Cremophor 10% behandelten Tieren war ebenfalls die gleiche Menge Wasser zugeflossen wie bei den unbehandelten Tieren.
Auch hinsichtlich der Elektrolyte ergaben sich keine erheblichen Veränderungen.

Beim Vergleich mit Placebo 3 war bei der Nimodipine-1 mg-Gruppe in der linken Hemisphäre weniger Wasser zugeflossen.
Die Elektrolytgehalte wiesen keine Unterschiede auf.

Behandelte man die Tiere nach dem Trauma mit Nimodipine 2 mg in Cremophor 10%, so zeigte sich gegenüber den unbehandelten Tieren in der linken Hemisphäre eine Zunahme des zugeflossenen Wasseranteils, die rechte Seite ließ keine Abweichung erkennen. Bei Betrachtung der Elektrolytwerte fielen keine Veränderungen auf.

Beim Vergleich mit der Placebo 3 Gruppe zeigte sich eine Erhöhung des prozentualen Anteils des zugeflossenen Wassers der linken Seite.
Die rechte Hemisphäre blieb unbeeinflußt. Unterschiede der Elektrolytgehalte ließen sich nicht erkennen.

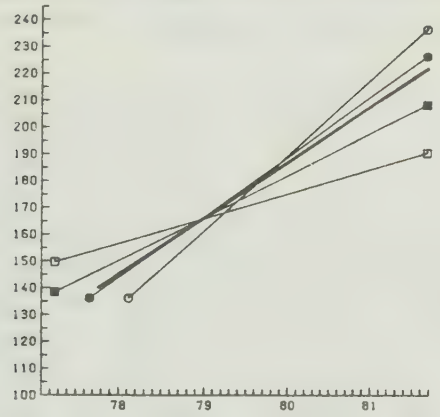
Ein Vergleich mit Nimodipine 1 mg zeigte, daß bei der höheren Dosierung in beiden Hemisphären mehr Wasser zugeflossen war. Die Elektrolytveränderungen waren nicht signifikant.

4.1.6. Vergleich der unterschiedlichen Ödemstärken

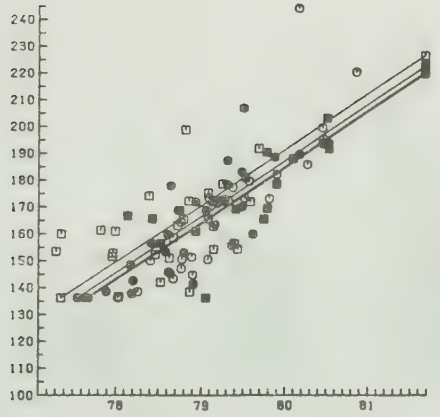
Ein Vergleich der unbehandelten Versuchstiere ergab, daß eine Erhöhung der Kühlzeit auf 4 Minuten keine nennenswerte Verstärkung des Hirnödems der rechten Hirnhälfte bewirkte. Unterschiede der Wasser- und Elektrolytwerte waren statistisch nicht nachweisbar.
Auch in der linken Seite wurden keine signifikanten Veränderungen der Wasser- und Natriumgehalte gefunden. Lediglich der Kaliumgehalt fiel bei einer Kühlzeit von 4 Minuten stärker ab.

Bei den Placebogruppen 1 und 3 wiesen die Versuchstiere mit einer Kühlzeit von 4 Minuten einen größeren Wassergehalt der rechten Hemisphäre auf. Signifikante Elektrolytveränderungen entstanden weder in der rechten noch in der linken Hirnhälfte. Bei den mit Nimodipine 1 mg behandelten Tieren zeigten die Versuchstiere mit 4 Minuten Kühlzeit ein stärkeres Ödem der rechten Seite, wobei Wasser- und Natriumgehalt deutlich erhöht waren, der Kaliumgehalt abfiel und der Na/K-Quotient entsprechend anstieg. Ähnlich verhielten sich die Ergebnisse des Gruppenvergleichs für 2 mg Nimodipine bei unterschiedlicher Traumastärke. Bei einer Kühlzeit von 4 Minuten ergab sich eine vermehrte Zunahme des Wasser- und Natriumgehaltes und eine stärkere Abnahme des Kaliumgehaltes der rechten Seiten.

4.1.7. Korrelation zwischen Wasser- und Natriumgehalt



REGRESSIONSGERADEN MIT DER GRUPPEN. EINZELSTEIGUNGEN.



REGRESSIONSGERADEN MIT GLEICHER STEIGUNG X= W-A. Y= NA-A ..
GRUPPEN: MEDIK -0 1 2 4

Abb. 11 a.
Abb. 11 b. Regressionsgeraden der Therapiegruppen
0 = Ödem ohne spezifische Therapie
1 = Cremophor
2 = Nimodipine 1mg in Cremophor
4 = Nimodipine 2mg in Cremophor

Abb. 11a und 11b zeigen das Verhältnis zwischen Wasser- und Natriumgehalt der rechten Hemisphäre.

Für alle Gruppen ließ sich in der rechten Hemisphäre eine deutliche Korrelation zwischen Wasser- und Natriumgehalt erkennen. Zum Vergleich der Steigungen wurde eine Regressionsgerade gebildet von Wassergehalt rechts nach Natriumgehalt rechts und eine Varianzanalyse der Steigungen durchgeführt. Dabei ergab sich, daß die Steigungen der Regressionsgeraden in den Therapiegruppen Nimodipine 1 mg in Cremophor und Nimodipine 2 mg in Cremophor von den anderen Therapiegruppen verschieden waren. Die Zunahme von Natrium war hier nicht so stark wie bei den anderen Gruppen. Es war also mehr Wasser zugeflossen als aufgrund des Natriumgehaltes erwartet wurde. Alle anderen Therapiegruppen wiesen Regressionsgeraden mit gleicher Steigung auf, d.h. einer bestimmten Wassergehaltszunahme entsprach in diesen Gruppen eine gleich große Natriumgehaltszunahme.

4.2. Ergebnisse der Versuchstiere bei Behandlung mit Therapieprinzip 2

4.2.1. Wasser- und Elektrolytveränderungen bei Behandlung mit Rattenblut R(O) und R(IHP)

Trauma mit Kühlzeit 3,5 Minuten

Gruppe	Wassergehalt in % vom Gesamtgewicht		Natriumgehalt in mval/kg Hirntrockensubstanz		Kaliumgehalt in mval/kg Hirntrockensubstanz		Natrium/Kalium-Quotient	
	rechts	links	rechts	links	rechts	links	rechts	links
1	79,45	78,67	176	145	285	304	0,62	0,48
2	79,92	79,17	164	137	278	297	0,59	0,46
3	80,19	79,25	169	140	272	295	0,63	0,48

Tab. 9 1= Ödem ohne Therapie, 2= Rattenblut ohne Vesikel R(O), 3= Rattenblut mit Vesikel R(IHP)

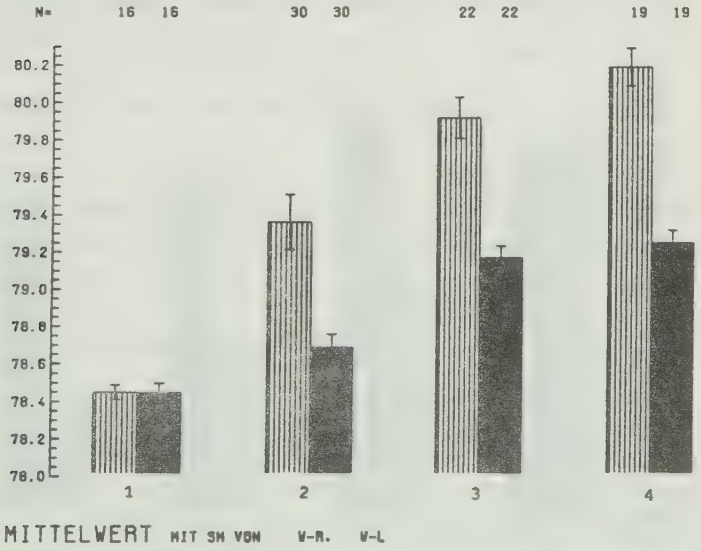


Abb. 12 Rechts-Linksvergleich der Mittelwerte des Wassergehaltes der folgenden Therapiegruppen: 1=Normaltiere, 2=Ödem ohne Therapie, 3=Rattenblut ohne Vesikel, 4=Rattenblut mit IHP-Vesikel

Abb. 13 Rechts-Linksvergleich der Mittelwerte des Natriumgehaltes der folgenden Therapiegruppen: 1=Normaltiere, 2=Ödem ohne Therapie 3=Rattenblut ohne Vesikel, 4=Rattenblut mit IHP-Vesikel

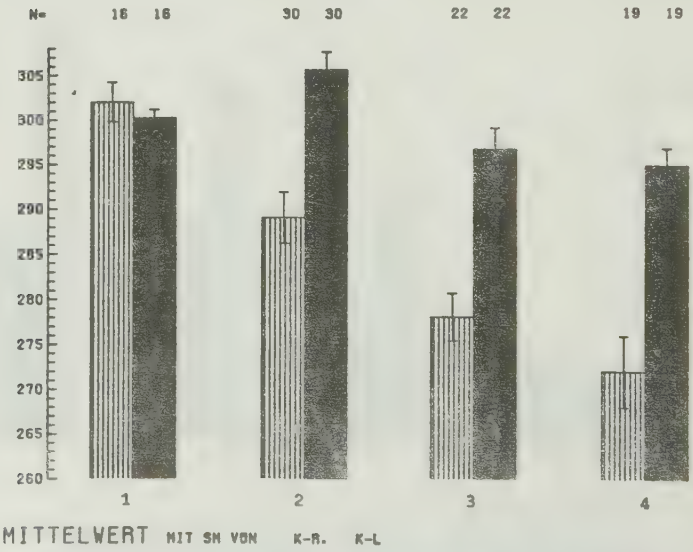


Abb. 14 Rechts-Linksvergleich der Mittelwerte des Kaliumgehaltes der folgenden Therapiegruppen: 1=Normaltiere, 2=Ödem ohne Therapie, 3=Rattenblut ohne Vesikel, 4=Rattenblut mit IHP-Vesikel

Behandelte man die Versuchstiere 12 Stunden vor dem Trauma mit dem von GERSONDE vorbereitetem Blut, so ergaben sich hinsichtlich der Wasser-, Natrium-, Kaliumgehalte und der Na/K-Quotienten die in Tab. 9 und Abb. 12-14 aufgeführten Ergebnisse.

4.2.1.1. Rattenblut ohne Vesikel R(O)

Vergleich mit Normaltieren

Beim Vergleich mit den Normaltieren zeigte sich ein deutliches Hirnödem mit erhöhten Wasser- und Natriumwerten sowie eine Abnahme der Kaliumwerte in der rechten Hemisphäre. In der linken Hemisphäre fiel nur eine Zunahme des Wassergehaltes auf. Die Unterschiede der Elektrolytwerte waren nicht signifikant.
Der Na/K-Quotient war bei diesem Vergleich nur in der rechten Hemisphäre deutlich höher.

Vergleich mit Ödem ohne spezifische Therapie

Verglichen mit den unbehandelten Tieren ergab sich eine deutliche Wassergehaltszunahme der rechten und auch der linken Hirnhälften. Die Elektrolytwerte wiesen keine signifikanten Abweichungen auf.

4.2.1.2. Rattenblut mit IHP-Vesikel

Vergleich mit Normaltieren

Bei Gegenüberstellung dieser Tiere mit den Normaltieren war ein deutliches Ödem mit einer Zunahme des Wassergehaltes sowohl in der rechten als auch in der linken Hemisphäre erkennbar. Der Natriumgehalt nahm nur in der rechten Hemisphäre signifikant zu, während die Kaliumgehalte in beiden

Hirnhälften deutlich abfielen.
Auch der Na/K-Quotient war auf beiden Seiten erheblich erhöht.

Vergleich mit Ödem ohne spezifische Therapie

Ein Vergleich dieser Gruppe mit den unbehandelten Tieren ergab eine deutliche Wasserzunahme beider Hemisphären sowie eine Abnahme des Kaliumgehaltes ebenfalls in beiden Hemisphären. Bei den Natriumwerten und beim Na/K-Quotienten waren die Unterschiede nicht signifikant.

Vergleich mit Rattenblut ohne Vesikel R(O)

Ein Vergleich der beiden Therapiegruppen mit Rattenblut zeigte keine Unterschiede. Die Therapie mit der IHP inkorporiertem Rattenblut erbrachte also keine signifikante Beeinflussung des Hirnödems.

4.2.2. Schwellung in % vom Gesamtgewicht, prozentualer Anteil des Wassergehaltes im Ödem und prozentualer Anteil der Trockenmasse des Ödems

4.2.2.1. Auswirkungen der Therapie auf den prozentualen Anteil der Schwellung

Kältehirntrauma mit Kühlzeit 3,5 Minuten

Therapiegruppen	prozentualer Anteil der Schwellung vom Gesamtgewicht		prozentualer Anteil des Wassergehaltes im Ödem		prozentualer Anteil der Trockensubstanz im Ödem	
	rechts	links	rechts	links	rechts	links
Ödem ohne Therapie	0,47	0,09	116	68	-16	32
Rattenblut ohne Vesikel (RO)	0,55	-0,41	102	50	-2	50
Rattenblut mit IHP-Vesikel	0,34	-0,36	192	49	-92	51

Tabelle 10

Der prozentuale Anteil der Schwellung der rechten Seite ließ beim Vergleich der Gruppen Rattenblut R(O) und Rattenblut R(IHP) mit den Ödemtieren keinen Unterschied erkennen. In der linken Hemisphäre war die Schwellung bei den Ödemtieren ohne spezifische Therapie deutlich stärker ausgeprägt als bei den mit Rattenblut R(O) oder R(IHP) infundierten Tieren.
Vergleicht man R(O) mit R(IHP) so ergaben sich weder in der rechten noch in der linken Hirnhälfte bemerkenswerte Differenzen.

4.2.2.2. Auswirkungen der Therapie auf die Zusammensetzung der Schwellung

Rattenblut ohne Vesikel R(O)

Betrachtet man nun die Zusammensetzung der Schwellung, so bestand sie in den rechten Hemisphären aus hinzugekommenem Wasser bei geringem Verlust von Trockensubstanz.
In der linken Hemisphäre setzte sich die Schwellung zu gleichen Teilen aus Wasser und Trockensubstanz zusammen.

Rattenblut mit IHP-Vesikel

In dieser Gruppe bestand die Schwellung der rechten Seite aus Wasser bei einer erheblichen Verminderung der Trockensubstanz. Die Schwellung der linken Seite enthielt Wasser und Trockensubstanz.

4.2.2.3. Gruppenvergleich der Zusammensetzung der Schwellung

Beim Vergleich der R(O) Gruppe mit den unbehandelten Tieren zeigte sich hinsichtlich der Zusammensetzung der Schwellung kein signifikanter Unterschied.

Bei der mit R(IHP) behandelten Gruppe war der Anteil des Wassers an der Schwellung in der rechten Hemisphäre größer und in der linken Hemisphäre kleiner als bei den unbehandelten Tieren. Bei der Trockensubstanz zeigte sich ein umgekehrtes Verhalten. In der rechten Hemisphäre war bei den R(IHP) Tieren mehr Trockensubstanz abgeflossen als bei den unbehandelten Tieren. In der linken Hemisphäre hingegen war der Zuwachs an Trockensubstanz größer als bei den unbehandelten Tieren. Ein Vergleich von R(O) und R(IHP) ergab keine wesentlichen Unterschiede.

4.2.3. Auswirkungen der Therapie auf den prozentualen Anteil des zugeflossenen Wassers und der darin enthaltenen Elektrolyte

Trauma mit Kühlzeit 3,5 Minuten

Gruppe	prozentualer Anteil des zugefl. Wassers		Natrium im zugefl. Wasser		Kalium im zugefl. Wasser	
	rechts	links	rechts	links	rechts	links
1	5,4	1,2	270	109	-155	-128
2	7,7	3,5	73	-20	-72	-72
3	9,2	3,9	74	24	-76	-38

Tab. 11 Wassergehalt in % vom Gesamtwassergewicht, Natrium im zugeflossenen Wasser in mval/l, Kalium im zugeflossenen Wasser in mval/l
1 = Ödem ohne Therapie, 2 = Rattenblut ohne Vesikel R(O), 3 = Rattenblut mit Vesikel R(IHP)

Beim Vergleich mit den nichttherapieten Ödemtieren zeigte sich sowohl für Rattenblut R(O) als auch für Rattenblut R(IHP) ein höherer Anteil an zugeflossenem Wasser in beiden Hemisphären.

Beim Vergleich der beiden mit Rattenblut behandelten Gruppen R(O) und R(IHP) zeigte sich kein Unterschied.

Betrachtet man die Elektrolyte im zugeflossenen Wasser, so zeigten die Gruppen R(O) und R(IHP) im Vergleich mit den unbehandelten Ödemtieren in beiden Hemisphären einen geringeren Natriumgehalt des zugeflossenen Wassers. Der Kaliumgehalt der rechten Hemisphäre wies keinen Unterschied auf. In der linken Hemisphäre war der Kaliumverlust geringer.

Zwischen den Gruppen R(0) und R(IHP) fand sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Elektrolytgehalte des zugeflossenen Wassers.

4.3. Korrelation von Natrium- und Wassergehalt mit dem Körpergewicht

Trotz streng zufälliger Zuteilung der Versuchstiere zu den einzelnen Gruppen zeigten sich im U-Test signifikante Unterschiede des Körpergewichts der einzelnen Gruppen. Durch eine Korrelationsrechnung konnte nachgewiesen werden, daß Natrium und Wassergehalt mit steigendem Körpergewicht zunehmen. Für Kalium war eine solche Abhängigkeit nicht nachweisbar. Es wurde durch Regression innerhalb der Kontrolltiere ein Korrekturfaktor berechnet, wenn die Angaben für Wasser und Natrium auf das Gewicht 320 g standardisiert werden sollen ergaben sich in unserem Kollektiv folgende Korrekturformeln:

Wasser/korr= Wasser-0,004 (320-Körpergewicht)
Natrium/korr= Natrium -0,033 (320-Körpergewicht)
0,004 = Steigung der Geraden für Wasser und Körpergewicht,
0,033 = Steigung der Geraden für Natrium und Körpergewicht.

Nach Einführung dieser Korrektur zeigten sich bei erneuter Berechnung keine signifikanten Korrelationen zwischen Körpergewicht und Wasser sowie zwischen Natriumgehalt und Körpergewicht.

Es ist jedoch statistisch nicht vertretbar mit den innerhalb des Versuchs gewonnenen Korrekturen zu testen. Wegen der Abhängigkeit der getesteten Stichprobe von der Korrektur müßten Kovarianzanalysen berechnet werden, die eine strenge Normalverteilung voraussetzen. Es wurde daher in dieser Arbeit bewußt auf diese Korrektur verzichtet. Die Bedeutung dieser Korrektur liegt vor allem darin, daß dadurch Experimente verschiedener Forschungsgruppen leichter miteinander verglichen werden können.

5. DISKUSSION

5.1. Therapieprinzip 1 (Nimodipine)

5.1.1. Letalität

Man darf davon ausgehen, daß bei den sofort verstorbenen Tieren die Ausprägung des Kältehirntraumas (Primärschaden) zu den Hauptursachen dieser Frühletalität gehört, während die später verstorbenen Tiere hauptsächlich zu Lasten der Therapie mit Cremophor gehen.

Bei den Gruppen Nimodipine in Cremophor zeigte sich eine hohe Absterberate, deren Ursache alleine dem Cremophor zuzuschreiben war.
Wurde der Cremophoranteil auf 10% reduziert, so sank auch die Letalität erheblich ab.

Nimodipine selbst erwies sich als nicht relevant für die hohe Absterberate. Das galt für die Dosierung 1 mg ebenso wie für 2 mg.
Für die Bewertung der weiteren Versuchsergebnisse kam der hohen Letalität zweifelsohne eine große Bedeutung zu. Dadurch wurde eine Auslese getroffen, so daß nur die widerstandsfähigsten Tiere eine Chance hatten, das Trauma zu überleben. Diese Tatsache muß bei der Beurteilung der Ergebnisse hinsichtlich einer positiven Wirkung von Nimodipine auf das Hirnödem berücksichtigt werden.

5.1.2. Entwicklung eines Hirnödems 24 Stunden nach Kältetrauma

Gegenüber den Normaltieren entwickelte sich bei allen traumatisierten Versuchstieren ein deutliches Ödem der rechten Hemisphäre mit entsprechenden Elektrolytveränderungen. Auch ein kollaterales Ödem der linken nicht traumatisierten

Hirnhälfte ließ sich häufig erkennen.

Die Elektrolytveränderungen waren auch bei ausgeprägten Wassergehaltsunterschieden nicht immer statistisch signifikant. Die Ursache mag einerseits an der größeren Streuung der Elektrolytwerte liegen, andererseits spielt hier auch der zeitliche Ablauf der Elektrolytgehaltsveränderungen eine Rolle.
Bei dessen Betrachtung zeigt sich eine deutliche Beziehung zwischen Hirnwasser und Natrium, welche beide einen Gipfel nach 24 Stunden aufweisen, während das Maximum des Kaliumabfalles erst nach 48 Stunden erreicht wird (9). Vor allem bei kollateralen Ödem, welches ohnehin geringer ausgeprägt war, könnte hierin die Ursache für eine nicht immer signifikante Ausprägung der Elektrolytwerte liegen. Häufig zeigten sich dann jedoch Unterschiede beim Vergleich der Na/K-Quotienten.

5.1.3. Untersuchung der Eigenwirkung der verschiedenen Placebolösungen auf die Wasser- Natrium- und Kaliumveränderungen beim traumatischen Hirnödem

Es wurden drei verschiedene Placebolösungen verwendet: Placebo 1 (Cremophor), Placebo 2 (Traganth), Placebo 3 (Cremophor 10%). Keine der genannten Placebolösungen zeigte eine Beeinflussung des Hirnödems. Bei allen Placebogaben entsprachen die Wasser- und Elektrolytveränderungen denen der unbehandelten Ödemtiere. Damit konnte eine eventuelle Eigenwirkung der Lösungsmittel für Nimodipine auf das Hirnödem ausgeschlossen werden.

5.1.4. Auswirkungen der Therapie mit Nimodipine 1 mg auf Wasser- Natrium- und Kaliumgehalt beim traumatischen Hirnödem

Bei Therapie mit Nimodipine 1 mg in Cremophor zeigte sich eine deutliche Verbesserung der Ödemparameter im Vergleich mit den unbehandelten Tieren. Diese positive Wirkung auf das Hirnödem muß jedoch in Frage gestellt werden, da es aufgrund der hohen Letalität dieses Therapiegemisches zu einer Auslese der widerstandsfähigsten Tiere gekommen sein könnte. Reduzierte man nämlich den Cremophorgehalt auf 10%, so konnte eine Verbesserung der Ödemparameter gegenüber den unbehandelten Tieren nicht mehr nachgewiesen werden. Die Letalität lag hier nur bei 8,33% so daß ein eventueller Auslesefaktor nicht ins Gewicht fiel.

Wurde Nimodipine 1 mg in Traganth suspendiert, so ergab der Gruppenvergleich mit den unbehandelten Tieren keine Unterschiede der Wasser- und Elektrolytgehalte. Auch hinsichtlich der Letalität zeigte diese Therapie keine Auswirkungen. Es muß dabei jedoch auf die sehr schwankende Resorption der Nimodipine-Traganth-Suspension hingewiesen werden.

5.1.5. Auswirkungen der Therapie mit Nimodipine 2 mg auf Wasser- Natrium- und Kaliumgehalt beim traumatischen Hirnödem

Vergleich mit Ödemtieren ohne spezifische Therapie

Eine Therapie mit Nimodipine in höherer Dosierung (2 mg in Cremophor) ließ die Ödemparameter verglichen mit der unbehandelten Versuchsgruppe unbeeinflußt.
Jene günstige Wirkung, die bei einer Dosis von 1 mg auffiel, konnte hier nicht mehr nachgewiesen werden. Diese Tatsache könnte unter Berücksichtigung des genannten Auslesefaktors

sogar einer Verstärkung des Hirnödems entsprechen. Bei den mit Nimodipine 2 mg in Cremophor 10% behandelten Versuchstieren zeigte sich zwar keine Verschlechterung des Hirnödems der traumatisierten Seite; es konnte jedoch eine Zunahme des kollateralen Ödems festgestellt werden.

Dosisabhängige Wirkung von Nimodipine auf das traumatische Hirnödem

Vergleicht man die beiden Nimodipinegruppen unterschiedlicher Dosierung miteinander, so zeigten jene Versuchstiere, die mit Nimodipine 2 mg behandelt wurden eine signifikante Zunahme des Hirnödems. Auch das kollaterale Ödem war besonders stark ausgeprägt.

Diese Verstärkung des Ödems konnte unabhängig vom jeweils verwendeten Lösungsmittel und bei beiden Traumastärken festgestellt werden.

5.1.6. Prozentualer Anteil der Schwellung vom Gesamtgewicht

Die traumatisierte Seite wies im U-Test bei allen Therapiegruppen den gleichen prozentualen Anteil der Schwellung auf. Das kollaterale Ödem schien jedoch durch die Therapie mit Nimodipine beeinflußt zu werden. Der prozentuale Anteil der Schwellung verminderte sich bei Therapie mit Nimodipine 2 mg in Cremophor deutlich gegenüber allen anderen Therapiegruppen. Bei einem Trauma von 4 Minuten zeigte die Nimodipine-2 mg-Cremophor 10%-Gruppe jedoch keinen Einfluß auf die Schwellung der linken Seite, so daß auch hier die Letalität von Cremophor im Sinne eines Auslesefaktors gewirkt haben könnte.

5.1.7. Zusammensetzung der Schwellung

Die Zusammensetzung des Ödems wurde durch die Therapie ebenfalls verändert. In der traumatisierten rechten Hirnseite wiesen die unbehandelten Versuchstiere beider Traumastärken eine Zunahme des Wassergehaltes bei einem Verlust von Trockensubstanz auf. Die Therapiegruppe Nimodipine 2 mg in Cremophor zeigte auf beiden Seiten einen erheblichen Verlust an Trockensubstanz. Dieser Effekt konnte bei Anwendung von Cremophor 10% nicht mehr nachgewiesen werden.

Der Gruppenvergleich des Wassergehaltes im Ödem bestätigte die schon bei den Wasser- und Elektrolytgehalten gefundenen Ergebnisse. Die Therapie mit Nimodipine zeigte eine dosisabhängige Wirkung auf das Hirnödem. Nimodipine 1 mg in Cremophor schien einen positiven Effekt auf den Wassergehalt des Hirnödems zu entwickeln. Dabei muß allerdings wieder auf den Auslesefaktor der durch Cremophor bedingten hohen Letalität hingewiesen werden.

Bei Nimodipine 2 mg in Cremophor war zwar die Schwellung insgesamt gering; die Zusammensetzung der Schwellung zeigte jedoch einen großen Trockensubstanzverlust und den höchsten Wassergehalt des Ödems aller Therapiegruppen.

5.1.8. Prozentualer Anteil des zugeflossenen Wassers vom Gesamtwassergehalt

Auch die Berechnung des prozentualen Anteils des zugeflossenen Wassers bestätigte die bereits erhobenen Befunde. Nimodipine 1 mg in Cremophor zeigte hier wiederum eine günstige Einwirkung auf das Hirnödem, indem unter dieser Behandlung weniger Wasser zugeflossen war als bei den unbehandelten Tieren. Nimodipine 1 mg in Cremophor 10% hingegen ließ den zugeflossenen Wasseranteil unbeeinflußt.

Beim Vergleich mit dem jeweils entsprechenden Placebo bestanden hinsichtlich der Letalität gleiche Bedingungen, so daß ein eventueller Auslesefaktor unbedeutend wurde. Dabei zeigte dann Nimodipine keine positive Beeinflussung des Hirnödems mehr.

Nimodipine 2 mg jedoch verstärkte das Hirnödem im Vergleich mit den unbehandelten Tieren. Auch gegenüber den mit Nimodipine 1 mg behandelten Tieren fiel unabhängig vom Lösungsmittel eine Zunahme des zugeflossenen Wassers auf.

5.1.9. Korrelation zwischen Natrium- und Wassergehalt der traumatisierten Hemisphäre

Es konnte gezeigt werden, daß Wasser- und Natriumgehalt in allen Gruppen eng miteinander korrelieren.
Bei einer Therapie mit Nimodipine 2 mg war zwar diese Korrelation ebenfalls nachweisbar, die Steigungen der Regressionsgeraden unterschieden sich jedoch deutlich von den anderen Therapiegruppen. Nimodipine führte in höherer Dosierung zu einem vergleichsweise stärkeren Zustrom an Wasser als aufgrund des Natriumgehaltes erwartet wurde.

5.1.10. Wirkungsmechanismus von Nimodipine auf das traumatische Hirnödem

Bei Betrachtung der in der Einleitung beschriebenen pathophysiologischen Vorgänge beim traumatischen Hirnödem erhebt sich die Frage, ob der Wirkungsmechanismus von Nimodipine überhaupt geeignet ist, die Ausprägung des Hirnödems zu vermindern.
Die Ursache der Entstehung des traumatischen Hirnödems liegt nicht in einer verminderten Hirndurchblutung, sondern in einer Störung der Bluthirnschranke mit Veränderungen der intrakraniellen Wasser- und Elektrolytverteilung.

Außerdem ist zu beachten, daß im traumatisierten Gewebe eine Vasoparalyse vorliegt. Sie wird u.a. ausgelöst durch saure Metabolite, die beim Trauma freigesetzt werden. Durch die regionale, evtl. auch globale Hirngefäßdilatation entsteht eine Volumenzunahme im Gefäßbereich, die ihrerseits zu Hirndruck und Hirnödem führen kann. Der intrakranielle Druckanstieg wiederum verursacht eine zerebrale Vasodilatation, was schließlich zu einer fortschreitenden zerebralen Vasoparalyse führt (44,47,63).

Offensichtlich ist Nimodipine nicht in der Lage, diesen circulus vitiosus zu unterbrechen und einen direkten Einfluß auf die Vasoparalyse oder auf den Metabolismus der Hirnzellen auszuüben.
Da Nimodipine ein zerebral-selektives Vasodilatans ist, könnte es sogar eher die Vasoparalyse verstärken als vermindern. Dadurch werden nicht nur die ohnehin durch das Trauma erweiterten Gefäße beeinflußt, sondern das gesamte Gehirn wird von der Mehrdurchblutung betroffen. Versuche mit Hyperkapnie, die ja zu einer starken generalisierten Vasodilatation führt, haben gezeigt, daß jede zerebrale Gefäßerweiterung zu einem zunehmend intrakraniellen Druck in Abhängigkeit von der Zunahme des zerebralen Blutvolumens führt und schließlich eine fortschreitende Vasoparalyse verursacht. Geht man andererseits davon aus, daß im traumatisierten Gewebe ohnehin eine maximale Vasodilatation vorherrscht, so kann bei bereits maximaler Erweiterung der Gefäße ein dilatierender Stoff keine zusätzliche Erweiterung bewirken; hier können aber regionale Wirkunterschiede (Vasodilatation in weniger geschädigten Gebieten) zur Ödembeeinflussung führen. Auffallend ist der größere Wassereinstrom ins Gewebe bei höherer Nimodipine-Konzentration, der auf eine Schädigung der Blut-Hirn-Schranke hinweisen könnte.

Hirndruck und Hirndurchblutung

Wenn das Hirnödem eine betrachtliche Erhöhung des intrakraniellen Druckes bewirkt, so entsteht daraus eine Abnahme der Hirndurchblutung. Geringe Druckschwankungen werden durch die Autoregulation des Gehirnkreislaufs kompensiert, wobei die Durchblutungsverminderung durch reaktive Vasodilatation (=Widerstandsabnahme) der Hirngefäße ausgeglichen wird. Auch hier liegt bereits eine Hirngefäßerweiterung vor, die durch Nimodipine nicht mehr verstärkt werden kann. Beobachtet man allerdings als Nebenwirkung von Nimodipine einen Abfall des Systemblutdruckes, so wird sich dieser ungünstig auf die Hirndurchblutung auswirken, denn die Wirkung von vasoaktiven Substanzen auf die regionale Durchblutung im normalen und minderdurchbluteten Gehirn ist abhängig:

1. Vom Verhältnis der Blutdruckanderung zur Widerstandsänderung in der minderdurchbluteten Region
2. Von der Reaktion der Gefaße in der Umgebung des minderdurchbluteten Bereichs.

Eine Erweiterung aller Hirngefäße führt zu einer relativen Unterperfusion der geschädigten Hirnareale, dem sog. Steal-phänomen (63).

Die Vorversuche der Fa. Bayer haben gezeigt, daß Nimodipine zwar selektiv die Hirngefaße erweitert, aber die pheripheren Gefäße trotzdem nicht unbeeinflußt läßt.
Eine periphere Vasodilatation jedoch würde einen Blutdruckabfall bewirken, der zu einem Zusammenbruch der Autoregulation der Hirndurchblutung und zu einer weiteren Reduzierung des zerebralen Blutflusses führen kann. Andererseits kann eine Blutdrucksenkung zunächst diese negativen Wirkungen maskieren, da erst bei ausreichendem Blutdruck Ödemflüssigkeit

aus den geschädigten Gefäßen ins Gewebe gepreßt wird (17,29,).

5.1.11. Vergleich der unterschiedlichen Ödemstärken

Grundsätzlich ist nur der Vergleich der unbehandelten Versuchstiere unterschiedlicher Ödemstärken zulässig, da bei allen anderen Gruppen nicht nur die Traumastärke, sondern auch die Lösungsmittel verschieden waren. Beim Vergleich der einzelnen Placebogruppen ließ sich bei einem Trauma von 4 Minuten, bei welchem die Ratten Cremophor 10% erhielten ein höherer Wassergehalt der rechten Seite feststellen. Auch bei Therapie mit Nimodipine 1 mg und 2 mg zeigte sich bei einem stärkeren Trauma ein größeres Ödem der rechten Seite. Nur bei den unbehandelten Tieren ließ sich keine Zunahme des Ödems bei Verlängerung der Kühlzeit erkennen. Bei Betrachtung dieser Ergebnisse ist man geneigt, dem Cremophor eine Eigenwirkung auf das Hirnödem zuzusprechen. Da alle vorangegangenen Gruppenvergleiche jedoch keinen derartigen Hinweis ergaben, könnte die Ursache hierfür ebenfalls in der hohen Letalität von Cremophor und der dadurch bedingten Auslese liegen.

5.2. Therapie mit Rattenblut R(O) und R(IHP)

5.2.1. Wasser- und Elektrolytgehaltsveränderungen bei Therapie mit R(O) und R(IHP)

Von besonderem Interesse ist hier die Frage, ob eine Verbesserung der Sauerstoffversorgung im ödematösen Gebiet traumatischer Genese das Fortschreiten des Hirnödems verhindern kann. Die Ergebnisse der Wasser- und Elektrolytgehaltsbestimmungen ergaben keinen positiven Effekt von R(IHP) auf das traumatische Hirnödem.
Alle mit Rattenblut vorbehandelten Tiere zeigten gegenüber den unbehandelten Ödemtieren eine Zunahme des Hirnödems.

Die Ursache für diese ungünstige Entwicklung könnte in der doch erheblichen Volumenbelastung liegen. Bei Ratten von 300 g darf ein Blutvolumen von 25 ml angenommen werden. Eine Infusion von 2 ml entspräche dann 8% des Gesamtblutvolumens; mehr Blutvolumen - mehr Hirnblutvolumen - mehr Hirndruck bei Vasoparalyse. Außerdem könnte die Volumenbelastung zu einer Erhöhung des Systemblutdruckes führen, was bei bestehender Vasoparalyse das Hirnödem verstärken würde. Zur Reduzierung der Volumenbelastung wurde zwischen Infusion und Trauma ein Intervall von 12 Stunden gelegt. Diese Zeitspanne könnte eventuell zu kurz gewesen sein.

Zudem könnte die Infusion von Vollblut eine Erhöhung des Hämatokritwertes und dadurch eine Verschlechterung der Fließeigenschaften des Blutes mit nachfolgender Verstärkung der ohnehin bestehenden Mikrozirkulationsstörung bewirken.

Ein Vergleich der Therapiegruppen R(0) und R(IHP), die ja beide dieselbe Volumenbelastung und etwaige Hämatokritzunahme aufwiesen, ergab keine Unterschiede hinsichtlich der Ausprägung des Hirnödems.

5.2.2. Hirnödem und Sauerstoffverwertung

Die pathophysiologischen Ausführungen der Einleitung haben gezeigt, daß beim traumatischen Hirnödem primär kein Sauerstoffmangel besteht. Erst im weiteren Verlauf entwickelt sich sekundär eine Störung der Mikrozirkulation und damit eine Hypoxidose (10). Erst in dieser Phase, die auch durch eine intensivierte Sauerstoffausschöpfung gekennzeichnet ist, könnte eine Therapie mit Rattenblut R(IHP) eine positive Wirkung auf das Hirnödem aufweisen. Dieser Effekt kann jedoch durch Behinderung der Sauerstoffdiffusion im ödematösen Gewebe wieder zunichte gemacht werden.

Neuere Untersuchungen zur Pathophysiologie des Hirnödems haben gezeigt, daß das Hirnödem sowohl durch erniedrigte Energievorräte (POCH und HELLER "aus unserer Arbeitsgruppe" (50)) als auch durch zunehmende Natrium- und Wassergehalte charakterisiert wird. Die ödematöse Hirnsubstanz zeigt eine deutliche Entleerung der Energiereserven und eine Anhäufung von Laktat, diese Veränderungen sind bezeichnend für einen Sauerstoffmangel. Sie zeigen aber keine wirkliche Reduktion der Sauerstoffversorgung an, sondern eine Abnahme der Sauerstoffverwertung auf einem zellulären Niveau, welches sich in einer höheren Rate der anaeroben Glykolyse, Entleerung von Glucose- und Glykogenspeichern und Anhäufung von Laktat ausdrückt. Der letzte Vorgang muß als ein Versuch der Zelle gesehen werden, den Ausfall der Enzyme der Atmungskette durch eine intensivierte anaerobe Produktion von Energie zu kompensieren.

Die Ergebnisse der vorliegenden Versuchsserie bestätigten diese pathophysiologischen Betrachtungen. Eine verbesserte Sauerstoffversorgung hatte keinen Einfluß auf die Entwicklung des Hirnödems traumatischer Genese.
Bei den mit Rattenblut R(O) und R(IHP) behandelten Versuchstieren zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich der Ausprägung des Hirnödems.

5.2.3. Prozentualer Anteil der Schwellung und Zusammensetzung der Schwellung

Auch bei Berechnung des prozentualen Anteils der Schwellung ergab ein Vergleich dieser Therapiegruppen keinen Hinweis auf eine günstige Beeinflussung des Hirnödems durch eine verbesserte Sauerstoffversorgung.
Auch die Zusammensetzung der Schwellung blieb von der Therapie mit IHP unbeeinflußt. Bei beiden Therapiegruppen R(O), R(IHP) bestand die Schwellung der rechten Hirnhälfte

aus Wasser bei Verlust von Trockensubstanz, der linken Hirnseite zu gleichen Anteilen aus Wasser und Trockensubstanz.

6. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit sollte anhand unterschiedlicher Therapieprinzipien die Beeinflussung des traumatischen Hirnödems durch Veränderungen von Gefäß- und Bluteigenschaften erfaßt werden:

1. Therapie mit Nimodipine, einem Vasodilatans mit prädilektiver zerebraler Wirkung.
2. Therapie mit Rattenblut mit IHP-Vesikel zur verbesserten Sauerstoffabgabe im Gewebe.

Zur Prüfung dieser Therapiemöglichkeiten wurde das Kältehirntrauma bei Ratten gewählt.

Therapieprinzip 1

Die Wirkung von Nimodipine wurde bei unterschiedlichen Traumaintensitäten und im Vergleich mit unterschiedlichen Lösungsmitteln untersucht.

Dabei zeigte Nimodipine eine dosisabhängige Beeinflussung des Hirnödems.
Für Nimodipine 1 mg konnte nur im Zusammenhang mit Cremophor eine positive Wirkung nachgewiesen werden, wobei die hohe Letalität dieser Therapiegruppe möglicherweise die entscheidende Rolle gespielt haben könnte, da nur die widerstandsfähigsten Tiere überlebten.
Nimodipine 2 mg zeigte unabhängig vom Lösungsmittel eine deutliche Zunahme des Hirnödems. Auch die Zusammensetzung des Ödems wurde durch Nimodipine dosisabhängig verändert.

Bei Therapie mit Nimodipine 1 mg in Cremophor bestand das Ödem der rechten Hemisphäre aus Wasser und Trockensubstanz. Nimodipine 2 mg in Cremophor führte zu einem Verlust von Trockensubstanz in beiden Hirnseiten.

Außerdem führte die Therapie mit Nimodipine 2 mg zu einer Störung der Korrelation zwischen Wasser- und Natriumgehalt der traumatisierten Hemisphäre. Die Zunahme des Natriumgehaltes war wesentlich geringer ausgeprägt als es aufgrund des Wassergehaltes erwartet wurde.

Hinsichtlich des Wirkungsmechanismus von Nimodipine kann ein Blutdruckabfall nicht ausgeschlossen werden (36). Dieser könnte eine wesentliche Ursache für die Zunahme des Hirnödems sein.

Außerdem ist zu bezweifeln, ob aufgrund der pathophysiologischen Vorgänge beim traumatischen Hirnödem ein Vasodilatans überhaupt geeignet ist das Hirnödem bei ohnehin bestehender Vasoparalyse zu beeinflussen.

Nach den Ergebnissen bestehen erhebliche Bedenken gegen eine alleinige Anwendung von Nimodipine beim akuten Hirnödem. Der fehlende Effekt auf die Gewebsparameter spricht auch nicht für Nimodipine als Basistherapie beim traumatischen Hirnödem.

Therapieprinzip 2

Im Vergleich mit der Gruppe Ödem ohne spezifische Therapie zeigte sich bei den mit Rattenblut behandelten Versuchstieren eine Zunahme des Hirnödems.
Als Ursache dafür muß die durch die Infusion bedingte Volumenbelastung mit ihren möglichen Folgen in Betracht gezogen werden: Vermehrung des Hirnblutvolumens, Blutdruckanstieg, Erhöhung des Hämatokritwertes.

Die Therapiegruppen R(O) und R(IHP) wiesen keine Unterschiede in der Ausprägung des Ödems auf.

Auch die Zusammensetzung der Schwellung war in beiden Gruppen gleich: die rechte Seite zeigte eine Wassergehaltszunahme bei Verlust von Trockensubstanz; die Schwellung der linken Seite bestand zu gleichen Teilen aus Wasser und Trockensubstanz.

So ergab auch die Erhöhung der Sauerstoffabgabefähigkeit der Erythrozyten durch IHP-Vesikel keine günstige Einwirkung auf die Entstehung des Hirnödems. Ein Effekt dieser Therapie wäre nur zu erwarten, wenn zugleich die bestehende Sauerstoffverwertungsstörung beseitigt werden könnte.

LITERATUR

(1) Baethmann, A.: Die Störung des Kationentransportes beim Hirnödem. Inaugural Dissertation München 1968

(2) Baethmann, A., Oettinger, W., Rothenfußer, W., Kempski, O., Unterberg, A., Geiger, R.: Brain Edema Factors: Current State with Particular Reference to Plasma Constiuents and Glutamate. Adv. Neurol. 28,171-195 (1980)

(3) Bakay, L.: Traumatic Brain Swelling. Cold Induced Brain Edema. In Brain Edema, eds. Klatzo, I., Seitelberger, F., Wien, New York 1967 (518-521)

(4) Beks, J.W.F., Kerckhoffs, H.P.M.: Studies on the Water Content of cerebral Tissues and Intracranial Pressure in Vasogenic Brain Edema. Intracranial Pressure (Hrg. U. Brock) 119-125 (1972)

(5) Benesch, R., Benesch, R.E: The effect of organic phosphates from the human erythrocyte on the allosteric properties of hemoglobin, Biophys. Biochem. Commun. 26, 162-167 (1967)

(6) Benesch, R.E., Edalil, R., Benesch, R.: Reciprocal Interaction of hemoglobin with oxygen and protons. The influence of allosteric polyanions. Biochemistry 16, 2594-2597 (1977)

(7) Betz, E.: The Significance of Cortical Extracellular pH for the Regulation of Blood Flow in the Cerebral Cortex. Progress in Brain Research 30, 99-102 (1968)

(8) Bock, W.J., Gobiet, W., Liesegang, J., Grote, W.: Intracranial Pressure during Anesthesia with Ketamine. Intracranial Pressure (Hrg. U. Brock) 295 (1972)

(9) Bock, W.J.: Zur pathophysiologie des Hirnödems. Vortrag München 1978

(10) Brendel, W., Reulen, H.J.: Die experimentelle Erforschung des Hirnödems. In: Hydrodynamik, Elektolyt-Säure-Basenhaushalt im Liquor und Nervensystem. (Hgs. G. Kienle) Stuttgart: Thieme (1967) 207-214.

(11) Broman, T., Steinwall, O.: Model of the Blood-Brain Barrier System. in Brain Edema, eds. Klatzo, I., Seitelberger, F. Wien New York 1967 (360-365)

(12) Clasen, R.A., Cooke, P.M., Pandolfe, S., Bryar, G.: Hyptertonic Urea in Experimental Cerebral Edema. Arch Neurol. 12 424-434 (1965)

(13) Colmant, H.J.: Some Remarks About Experimental Brain Edema in Brain Edema, eds. Klatzo, I., Seitelberger, F. Wien New York 1967 (489-490)

(14) Diemath, H.E.: Zur Behandlung des traumatischen Hirnödems. Zeitschrift für Allgemeinmedizin 869-871

(15) Eisele, G.: Das Hirnödem und seine Behandlung mit Dexamethason, Scripta Medica Merck 8,3-28 (1980)

(16) Elliot, K.A.C., Jasper, H.: Measurement of Experimentally Induced Brain Sweilling and Shrinkage. Department of Neurology and Neurosurgery, McGill University, and the Montreal Neurological Institute, 1949.

(17) Fishman, R.A. The pathophysiology and treatment of brain edema. Recent Advances in Clinical Neurology 2, 119-127 (1978)

(18) Fuchs, E.C., Müller-Busch, H.Ch.: Was ist gesichert in der Therapie des Hirnödems. Der Internist 17, 638-644 (1976)

(19) Fuhrmeister, U., Berndt, S.F.: Pathophysiologie, Klinik und Therapie des Hirnödems. Deutsches Ärzteblatt 73/24, 1601-1607 (1976)

(20) Gaab, M., Herrmann, F., Kerscher, J., Rausch, K., Lochner, J., Pflughaupt, K.W. Comparison of the Effects of Dexamethasone, Barbiturate, and THAM on Experimental Brain Edema. Acta Neurochirugica 28, 493-497 (1979)

(21) Gaab, M., Pflughaupt, K.W., Experimentelle und klinische Untersuchungen zur intravenösen Glyzerintherapie beim Hirnödem. Acta Neurochirurgica 37, 17-31 (1977)

(22) Gaab, M., Knoblich, O.E., Schupp, J., Herrmann, F., Fuhrmeister, U., Pflughaupt, K.W. Effect of Furosemide (Lasix) on Acute Severe Experimental Cerebral Edema. J. Neurol. 220, 185-197 (1979)

(23) Gerhard, L.: Morphologische Befunde beim Hirnödem Neuropathologisches Institut des Klinkums der Gesamthochschule Essen (1978)

(24) Gersonde, K., Nicolau, C.: Improvement of the Red Blood Cell O2 Release Capacity by Lipid Vesicle-mediated Incorporation of Inositol Hexaphosphate. Blut 39, 1-7 (1979)

(25) Gersonde, K., Nicolau, C.: Incorporation of inositol hexaphosphate into intact red blood cells. I. Fusion of effector-containing lipid vesikles with erythrocytes. Naturwissenschaften (1979)

(26) Gersonde, K., Nicolau, C.: Incorporation of inositol hexaphosphate into intact red blood cells. II. Enhancement of the gas transport. Naturwissenschaften (1979)

(27) Girke, W., Lieske, V., Pathophysiologie und Therapie des Hirnödems, Med. Klin. 69, 1-11 (1974)

(28) Gobiet, W.: Die Behandlung des akuten traumatischen Hirnödems, Notfallmedizin 2, 98-103 (1976)

(29) Gottstein: Gehirndurchblutung und Systemkreislauf. In: Der Hirnkreislauf, 232-253 Thieme Stuttgart 1972.

(30) Gottstein: Vasoaktive Substanzen. In: Der Hirnkreislauf. 423-430 Thieme Stuttgart 1972

(31) Gulden van der, W.J.I., Hocijdonk van, C.L., Jong de, P., Kremer, A.K.: Versuchstiere und Versuchstiertechnik Basel 1975

(32) Haubitz, I.: Medas, Programmsystem zur graphischen Darstellung und statistischen Auswertung von medizinischen Daten. Universität Würzburg, Januar 1982

(33) Heppner, F., Lanner, G., Auer, L.: Die Behandlung des traumatischen Hirnödems. Wiener Med. Wschr. 8/9, 105-109 (1976)

(34) Hills, C.P., Ultrastructural Changes in the Capillary Bed of the Rat Cerebral Cortex in Anoxic-Ischemic Brain Lesions. Am.J. Pathology 44, 531-551 (1964)

(35) Hocheder, M.: Inaugural Dissertation, Universität Würzburg, in Vorbereitung.

(36) Hofmann H.F., Reulen, J.: Untersuchungen über Wasser- und Elektrolytstörungen beim traumatischen Hirnödem. Langenbecks Arch.klin.Chir. 302, 151-158 (1963)

(37) Imai, K., Yonetaini, T.: Thermodynamical studies of oxygen equilibrium of hemoglobin. Nonuniform heats and entropy changes for the individual steps and enthalpy-entropy compensation. J.Biol.Chem. 250, 7093-7098 (1975)

(38) James, E.H.: Combination Therapy in Brain Edema. Adv. Neurol. 28, 491-499 (1980)

(39) Kaluza, J.: Experimental Brain Edema, Comparison of the Brain Wound and Cryogenic Necrosis. Acta Med.Pol XII, 4 487-502 (1971)

(40) Katzmann, R., Clasen, C.R., Klatzo, I., Meyer, J.S., Pappius, H.M., Waltz, A.G.: Brain Edema in Stroke. Stroke 8, 512-535 (1977)

(41) Kerster, Kersching: Inauguraldissertation Universität Würzburg, in Vorbereitung.

(42) Klatzo, I., Wisniewski, H., Steinwall, O., Streicher, E.: Dynamics of Cold Injury Edema. In: Brain Edema, 554-563 (1967)

(43) Landolt, A.M.: Das Hirnödem, Therapeutische Umschau 30/8, 591-596, (1973)

(44) Langfitt, T.W., Weinstein, J.D., Kassell, N.F.: Cerebral vasomotor paralysis produced by intracranial hypertension. Neurology 1966, 622-641

(45) Meining, G.: Beurteilung der antiödematösen Therapie bei Hirntumorpatienten. Neurochirurgica 23, 212-218 (1980)

(46) Merrem, B.: Pathophysiologie des traumatischen Hirnödems. Zentralbl.Ärztl.Fortb. 70, 675-677 (1976)

(47) Miranda de, C.M.: Das Hirnödem. Münch.med.Wschr. 122/11, 375-378 (1980)

(48) Müchler, H.Chr.: Derzeitiger Stand der Therapie des Hirnödems Chir. prax. 9, 107-113 (1974)

(49) Pappius, H.M., Gulati, D.R., Water and Elektrolyt Content of Cerebral Tissues in Experimentally Induced Edema. Acta Neuropathologica 2, 451-460 (1963)

(50) Poch, B., Heller, V., Gaab, M., Sold, Heisler: Zerebrale Sauerstoffspannung und Mikrozirkulation bei Barbituratbehandlung. Eine experimentelle Studie. 33. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie Kiel 1982.

(51) Prill, A., Volles, E., Dahlmann, W.: Stabilization and Disturbance of Osmoregulation in the Cerebrospinal Fluid. Intracranial Pressure (Hrg. U. Brock) 303-308 (1972)

(52) Rapoport, S., Curnish, R.R.: The formation of 2,3-diphosphoglycerate in rabbit erythrocytes: The existence of a diphophoglycerate mutase. J.Biol.Chem. 183, 507-516 (1950)

(53) Reulen, H.J., Medzihradsky, F., Enzenbach, R., Marguth, F., Brendel, W.: Electrolytes, Fluids, and Energy Metabolism in Human Cerebral Edema Arch.Neurol. 21, 517-525 (1969)

(54) Reulen, H.J.: Wasser- und Elektrolytveränderungen nach experimenteller Commotio bei der Ratte. Inaugural Dissertation München 1963

(55) Reulen, H.J., Steude, U., Brendel, W., Hilber, C., Prusiner, S.: Energetische Störung des Kationentransports als Ursache des intrazellulären Hirnödems. Acta Neurochir. 22 129-166 (1970)

(56) Reulen, H.J.: Die konservativen Maßnahmen bei der akuten intrakraniellen Drucksteigerung. Langenbecks Arch. Chir. 327 962-967 (1970)

(57) Rode, P. Expose, BAY e 9736, Nimodipine, Bayer AG Pharma-Forschungszentrum, 4. Auflage, 1979

(58) Schmidt, K.: Hirndurchblutung bei intrakranieller Drucksteigerung und beim Hirnödem in Gottstein: Der Hirnkreislauf, 715-728, Thieme Stuttgart 1972

(59) Shapiro, H.M., Wyte, S.R., Loeser, J.: Barbiturate-augmented hypothermia for reduction of persistent intracranial hypertension. J. Neurosurg. 40, 90-100 (1974)

(60) Sick, H., Gersonde, K.: Method for continuous registration of O2-binding curves of hemoproteins by means of a diffusion chamber. Anal. Biochem. 32, 362-376 (1969)

(61) Sick, H., Gersonde, K.: Theory and application of the diffusion technique for measurement and analysis of O2-binding properties of very autoxidizable hemoproteins. Anal. Biochem. 47, 46-56 (1972)

(62) Siesjö, B.K., Kjällquist, Å., Ponten, U., Zwetnow, N.: Extracellular pH in the Brain and Cerebral Blood Flow. Progress in Brain Research 30, 93-98 (1968)

(63) Steinhoff, H., Schwarzhoff, W.: Neuere Erkenntnisse in der Behandlung des Schädelhirntraumas. Notfallmedizin 4, 659-663 (1978)

(64) Strang, R.H.C., Bachelard, H.S., Rates of Cerebral Glucose Utilization in Rats Anaesthetized with Phenobarbitone. J. Neurochem. 20, 987-996 (1973)

(65) Sutton, L.N., Bruce, D.A., Welsh, F.A., Jaggi, J.L.: Metabolic and Electrophysiologic Consequences of Vasogenic Edema. Adv. Neurol. 28, 241-253 (1980)

(66) Waerden van der, B.L.: Mathematische Statistik, Springer, Berlin 1957

(67) Waltz, A.G., Sund, T.M.: Influence of Systemic Blood Pressure on Blood Flow and Microcirculation of Ischemic Cerebral Cortex: a Failure of Autoregulation. Progress in Brain Research 30, 107-112 (1968)

(68) Zattoni, J., Stani, C.: Effects of Some Anesthic Drugs on the ventricular Fluid Pressure and on the Systemic Blood Pressure Both Arterial and Venous. Intracranial Pressure (Hrg. U. Brock), 296 (1972)

(69) Zozulia, Y.A., Romodanov, A.P.: The Role of vascular and Hemodynamic Factors in the Pathogenesis of Intracranial Hypertension Caused by Focal Lesions of the Brain. Intracranial Pressure (Hrg. U. Brock) 316-319 (1972)

(70) Zwetnow, N., Kjällquist, Ö, Siesjö, B.K.: Cerebral Blood Flow During Intracranial Hypertension Related to Tissue Hypoxia and to Acidosis in Cerebral Extracellular Fluids. Progress in Brain Research 30 (1968) 87-92

Herrn Priv. Doz. Dr. Michael R. Gaab danke ich für die Überlassung des Themas und die Übernahme des Referates sowie für seine unermüdliche Hilfe bei allen auftretenden Problemen.

Frau Dr. Imme Haubitz gilt mein besonderer Dank für die gute Beratung hinsichtlich der statistischen Auswertbarkeit meiner Experimente.

Frau Jasmin Wagner danke ich für die Hilfe bei den Elektrolytbestimmungen.

LEBENSLAUF

Ingrid Hocheder	Untere Goldbergstraße 33, 8700 Würzburg
Mädchenname:	Baumgartner
geboren am:	22. Februar 1951
in:	Kochel am See
Familienstand:	verheiratet

Ausbildung

1957 - 1963	Volksschule Walchensee
1963 - 1967	Realschule Schlehdorf
1967 - 1971	St. Irmengard-Gymnasium Garmisch-Partenkirchen
Herbst 1971	Chemie- und Physikstudium an der Universität Erlangen
Sommer 1972	Medizinstudium an der Universität Würzburg
1973 - 1974	Unterbrechung des Studiums wegen eines Verkehrsunfalles
15.05.1981	Dritte Ärztliche Prüfung
04.06.1981	Approbation als Ärztin
01.07.- 30.11.1981	Assistenzärztin der Inneren Abteilung des Krankenhauses Uffenheim

Ingrid Hocheder